All'Chiarissimo prof. P. Foà

Omaggio rispettoso dell'

E 8

54

CONTRIBUTO

ALLO

STUDIO DELLA INNERVAZIONE DELLE CAPSULE SURRENALI

PER IL

Dott. N. PENDE

Roma — Tip. Fratelli Pallotta

DALL'ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

CONTRIBUTO

ALLO

STUDIO DELLA INNERVAZIONE DELLE CAPSULE SURRENALI

PER IL

Dott. N. PENDE

(Tavola 13)

Il presente lavoro fa parte d'una serie di ricerche sperimentali, intraprese per consiglio e sotto la direzione del prof. A. Bignami, allo scopo di contribuire, per nuove vie, alla soluzione di alcuni problemi, ancora molto oscuri, della fisiopatologia delle capsule surrenali.

Dico per nuove vie, poichè lo studio dei rapporti anatomici e funzionali delle capsule surrenali col sistema nervoso, condotto col metodo della enervazione delle glandole, e dell'esame delle alterazioni consecutive, per quanto io mi sappia, non era stato ancora fatto. D'altra parte non v'è chi ignori, come oggi la discussione sui suddetti rapporti sia tutt'altro che chiusa: anzi pare a me questo il punto della fisiopatologia delle capsule più vivamente dibattuto e dai fisiologi e dagli anatomici e soprattutto dai patologi. È noto infatti, come fin da quando Tommaso Addison (1), nel 1855, in base al reperto di 11 casi di una speciale sindrome clinica da lui individualizzata e che porta il suo nome, rilevò il rapporto tra questa affezione e le alterazioni delle capsule surrenali, aprendo così una infinita serie di lavori sperimentali e clinici su queste glandole, i fisiologi si schierarono subito in due opposti campi: gli uni, con a capo il Brown Sèquard ritennero gli accidenti, consecutivi all'ablazione delle capsule negli animali, dovuti alla soppressione della secrezione interna glandolare (teoria dell'insufficienza capsulare); gli altri, seguendo Harley, Gratiolet, Philippeaux, M. Schiff, ecc., attribuirono i fenomeni stessi allo strappamento ed alla lesione dei plessi e gangli nervosi vicini alle capsule, nel momento dell'ablazione (teoria nervosa).

Nè questo disaccordo tra i fisiologi è ancora finito, pur avendo le divergenze acquistato oggidì una forma nuova: difatti, mentre una parte degli Autori discute ancora, come nei primi tempi delle ricerche fisiologiche sulle capsule, se queste siano o non organi indispensabili alla vita (e mi basta citare a tal proposito un lavoro recentissimo del Marenghi (2), il quale è riuscito a mantenere in vita animali decapsulati per dei mesi, senza ottenere alcun gruppo di fenomeni consecutivi caratteristici), da un'altra parte la discussione è avviata in una direzione differente, la quale fin da ora mostrasi assai feconda di risultati positivi, nel senso cioè della diversa importanza funzionale che deve attribuirsi alle due sostanze che entrano nella costituzione istologica delle capsule, la sostanza midollare e la corticale.

Ora è generalmente noto per le ricerche anatomiche, che è appunto la sostanza midollare la parte delle glandole soprarenali più ricca di nervi e di cellule gangliari nervose; d'altra parte quasi tutti gli embriologi oggi ammettono l'origine di detta sostanza dagli stessi abbozzi dei gangli del simpatico, come vedremo più ampiamente nel seguito di questo lavoro: intanto le ricerche fisiologiche più recenti tendono ad assegnare appunto alla sostanza midollare il potere di secernere quel principio straordinariamente attivo, il quale, come ha dimostrato Schaefer, iniettato « nella proporzione di un milionesimo di grammo per chilo del peso del corpo, basta ancora a produrre effetti fisiologici apprezzabili sopra il cuore e le arterie ». Ed ecco così risorto, sotto una fisionomia nuova, il dualismo che divide i fisiologi seguaci della teoria dell'insufficienza glandolare da quelli della teoria simpatica, per i quali ultimi la maggior importanza nella genesi dei fenomeni della estirpazione delle capsule si deve alla lesione dei gangli e tronchi del simpatico. Vedremo come queste due teorie siano tutt'altro che inconciliabili. Ma, giacchè abbiamo accennato alle ricerche anatomiche ed embriologiche sulle capsule, diremo come anche i rapporti anatomici di queste col sistema nervoso, col simpatico soprattutto, sono, alla stessa guisa che i rapporti fisiologici, oggetto di divergenza. Alcuni, e sono i meno, credono senz'altro che la sostanza midollare, avendo comune origine col simpatico, sia morfologicamente da considerarsi come fatta di cellule nervose simpatiche più o meno modificate; i più invece ammettono che queste cellule sono vere cellule epiteliali, che colle cellule nervose non hanno nulla da vedere; e che, se anche esse derivino dagli stessi abbozzi dei gangli simpatici, ciò non toglie che abbiano potuto differenziarsi per una via diversa, evolvendosi per conto proprio, e restando veri corpi epiteliali secernenti, d'origine neurale (Giacomini (3), Diamare (4).

Era naturale che i patologi e i clinici risentissero anch'essi l'effetto di queste discordi opinioni dominanti nell'istologia e fisiologia delle capsule; ma anche le osservazioni cliniche, per sè stesse, portavano alle due teorie opposte, nervosa e glandolare.

Già Addison stesso, tre anni appresso la pubblicazione della sua prima me-

moria fondamentale « On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules », modificava un pò il suo modo di vedere sulla patogenesi della malattia, e scriveva: « Pur pensando che, in certi casi, è impossibile di non considerare le alterazioni di colore subite dal malato, come il risultato della lesione delle capsule, e probabilmente di questa lesione sola, tuttavia noi sappiamo che questi organi sono vicinissimi al plesso solare e ai gangli semilunari, e sono anche in contatto con queste parti che loro inviano un gran numero di nervi: *chi può dire quale influenza il contatto di questi organi malati può avere su questi grandi centri nervosi, e quale parte questi effetti secondari possono prendere nella produzione dei disturbi della salute generale e degli altri sintomi osservati?* » (5). Il problema, così posto, è oggi ancora irresoluto per i clinici, i quali si appoggiano principalmente sui risultati dell' anatomia patologica: per alcuni le alterazioni del simpatico addominale sarebbero le più costanti e le prime in data: ad esse succederebbero in via secondaria o s' accompagnerebbero in via accidentale le alterazioni delle capsule; ovvero queste ultime alterazioni potrebbero anche in qualche caso essere primitive, ma esse darebbero luogo alla manifestazione della sindrome addisoniana, solo quando raggiungessero l' involucro fibroso delle capsule, involvendo i gangli nervosi pericapsulari (teoria di Alezais e Arnaud), o estendendosi al plesso solare e ai gangli semilunari. Per altri autori invece le lesioni del simpatico sarebbero accidentali, o tutt' al più potrebbero spiegare una parte sola dei sintomi addisoniani, mentre il maggior numero di questi verrebbe spiegato solo dall' autointossicazione per difetto della secrezione interna capsulare. Anzi per alcuni le lesioni del sistema nervoso, oltre che per propagazione di contiguità, possono venire spiegate anche per azione tossica a distanza, esercitata sui centri nervosi e nervi periferici dai veleni ritenuti nell'organismo, perchè non distrutti o modificati dalla funzione antitossica delle capsule malate. Queste ultime conclusioni son poggiate sulle osservazioni istopatologiche istituite da qualche sperimentatore, sul sistema nervoso di animali scapsulati o trattati con estratto capsulare. Tizzoni (6) pel primo, in seguito all' ablazione delle capsule nei cani, asserì di aver constatato alterazioni del sistema nervoso (cervello e midollo), negli animali che sopravvivevano per qualche tempo. Più tardi Alezais e Arnaud, in seguito allo svuotamento della capsula d' un lato, videro una degenerazione, che partendo dai piccoli gangli pericapsulari, si estendeva al ganglio semilunare dello stesso lato e al grande splacnico, per propagarsi al cordone laterale del midollo spinale. Boinet (22), in ratti decapsulati, osservò alterazioni nervose a decorso degenerativo ascendente: le lesioni iniziali dei gangli pericapsulari non sarebbero indispensabili: la nevrite dei rami simpatici afferenti basta: la degenerazione ascendente colpisce consecutivamente il plesso solare e lo splancnico, e può finire per guadagnare la midolla, in cui in parecchi casi l'A. riscontrò degenerazione dei cordoni antero-laterali, di Goll e di Burdach, e in un caso anche di una zona triangolare corrispondente per sede alla zona di Clark. Boc-

cardi (7) trovò alterazioni degenerative specie dei cordoni posteriori, dopo la ablazione delle capsule, e fece notare alterazioni cospicue della sostanza grigia, presentanti qualche cosa che ricordava la siringomielia: egli attribuì queste alterazioni ad autointossicazione, escludendo la nevrite ascendente. Frisco (8) notò in animali scapsulati alterazioni nervose sotto forma d' atrofia varicosa dei prolungamenti protoplasmatici e cromatolisi, sia nella corteccia cerebrale che nel midollo spinale; di più alterazioni di natura nevritica nello sciatico e nel vago (i soli nervi esaminati). Analoghe lesioni nelle cellule dei centri nervosi avevano riscontrato Etlinger e Nageotte (9) nell' intossicazione addisoniana sperimentale. Il Fabozzi (10), studiando nell' Istituto dell' Armanni di Napoli le alterazioni del ricambio ed istologiche in conigli scapsulati, trovò iperemia dell' asse cerebro-spinale, con emorraggie sottodurali; cromatolisi nella maggior parte delle cellule cerebrali, con formazione di vacuoli nel protoplasma; disposizione eccentrica dei nuclei presso i prolungamenti assili; scomparsa di questi ed omogeneizzazione del protoplasma; molte cellule della nevroglia della sostanza grigia spinale e cerebrale deformate, con ipertrofia a corona dei prolungamenti protoplasmatici; le stesse lesioni nelle cellule gangliari e spinali; nessuna alterazione degenerativa constatò col metodo di Marchi. Anche questo autore interpreta le suddette lesioni come effetto di autointossicazione. Ultimamente Foà (23), sperimentando con estratto di capsule su conigli, non ha riscontrato nel sistema nervoso veruna alterazione col metodo di Nissl.

È evidente che queste ricerche, se si eccettuano forse quelle d' Alezais e Arnaud e di Boinet, non rischiarano che assai poco la questione dei rapporti tra glandole soprarenali e sistema nervoso, nel senso della esistenza o meno di parti del sistema nervoso centrale e periferico, che sieno in connessione anatomica e fisiologica con queste glandole, così che, data una lesione di dette parti, le glandole stesse subiscano modificazioni strutturali o semplicemente funzionali, capaci di dar luogo alle stesse manifestazioni morbose che si hanno nelle lesioni primarie di esse.

Restava a seguire la via inversa: cioè ledere artificialmente non le capsule, ma i nervi che con queste sono o si suppongono in connessione più o meno stretta e studiare sia le alterazioni anatomiche, sia i disturbi dell' attività fisiologica delle glandole.

Ora ricerche fatte in questa direzione sono scarsissime: pure a niuno, credo, sfuggirà che esse possono riuscire feconde di risultati interessanti. Infatti, chi ci vieta di pensare ad una subordinazione fisiologica delle capsule surrenali al sistema nervoso simpatico o spinale, tale che un' alterazione dei nervi, sia pure semplicemente funzionale, dia per conseguenza alterazioni anatomiche o anche semplicemente funzionali delle glandole? La dimostrazione di nervi secretori di queste verrebbe così a conciliare mirabilmente le due opposte teorie: riuscirebbe così facile spiegare perchè esistono casi di morbo di Addison con pure lesioni

simpatiche e senza lesioni capsulari anatomicamente rilevabili, potendo, in questi casi, il disordine glandolare essere puramente funzionale, e manifestarsi tuttavia coi sintomi della disturbata secrezione capsulare, come se le capsule stesse fossero asportate o lese; si spiegherebbero altresì i reperti contrari di lesioni capsulari senza lesioni nervose visibili microscopicamente, potendo queste sfuggire ai nostri mezzi d'indagine.

Vediamo dunque quello che la clinica e l'esperimento hanno finora fatto su questo campo dell'innervazione delle capsule surrenali.

É noto già da tempo per le ricerche anatomiche (von Bergman, 1839), che queste glandole ricevono un gran numero di fibre nervose, le quali nell'uomo provengono verosimilmente e in massima parte, secondo Kölliker, dal piccolo splancnico, dal vago e dal frenico, cui si aggiungono filetti usciti dal ganglio semilunare e dal ganglio aortico-renale; tutti questi rami costituiscono il plesso surrenale, che attornia l'arteria capsulare media, e penetra con essa nella faccia posteriore della capsula surrenale, a livello dell'ilo (Poirier e Charpy). I nervi traversano la sostanza corticale e terminano nella midollare (Kölliker), dove entrano in rapporti intimi colle cellule costituenti questa sostanza, mediante terminazioni speciali studiate da Fusari (11), Dogiel (12), Kölliker (13), Giacomini (14). È dunque in questi rami nervosi che sono da ricercare sia i nervi vasomotori che i nervi secretori e trofici delle capsule.

Di grande interesse è a tale proposito una serie di ricerche di von Biedl (15) che conducono alla conclusione, che i vaso-dilatatori delle capsule surrenali decorrono negli splancnici. L'autore, misurando il deflusso venoso delle capsule, trovò che dietro la stimolazione dello splancnico la capsula corrispondente diventa iperemica, e il sangue scola nelle vene in maggiore quantità. Egli potè dimostrare che questi vaso-dilatatori arrivano alla glandola mediante il ramo soprarenale; essi lasciano il midollo spinale colle radici anteriori dei nervi toracici inferiori, ed entrano, mediante i rami comunicanti nel cordone limitrofo del simpatico toracico, e mediante lo splancnico giungono alle glandole soprarenali. Meno felice l'autore fu nella ricerca dei vaso-costrittori e dei nervi secretori speciali: ma l'esistenza di vaso-costrittori era supposta probabile dal fatto, dimostrato dallo stesso von Biedl, che l'iniezione di estratto capsulare negli animali produce una costrizione anche nei vasi delle capsule come in quelli degli altri visceri. Però il loro decorso anatomico non fu potuto dall'autore stabilire. Vedremo come queste mie ricerche dimostrino che i vaso-costrittori decorrono anch'essi negli splancnici e nelle loro diramazioni nel plesso solare, e ciò in accordo con ricerche recentissime pletismografiche di Laignel e Hallion. Anche i nervi secretori delle capsule decorrono probabilmente secondo l'autore negli splancnici, rispettivamente nei rami soprarenali. L'eccitazione di questi nervi avrebbe per effetto, che i granuli splendenti, che si trovano nel sangue delle vene capsulari (granuli di Pfaundler), non sono più secreti conglo-

bati e aggruppati in masse protoplasmatiche finamente granulose, ma ad uno ad uno (sic), e che il numero dei leucociti nel sangue venoso diminuisce: la proprietà che ha il sangue delle vene capsulari iniettato, di alterare, come dimostrò Cybulski, in modo caratteristico, il polso e la pressione sanguigna, in seguito alla stimolazione dei nervi splancnici non muterebbe essenzialmente. Ritorneremo di nuovo su queste interessanti osservazioni del Biedl: intanto alla stessa conclusione, dell'esistenza cioè negli splancnici dei nervi secretori delle capsule, giunse il Dreyer (16), secondo il quale la stimolazione elettrica degli splancnici nella cavità addominale, fa aumentare la quantità della sostanza attiva contenuta nel sangue delle vene capsulari, senza che a questo aumento della secrezione prendano parte le modificazioni vasomotorie prodotte dall'eccitamento. In base a queste ricerche il Neusser (17), supponendo nel nervo splancnico, colle sue irradiazioni nel plesso solare l'esistenza dei nervi secretori e trofici delle capsule, pone così la sua ipotesi sulla essenza del morbo di Addison:

Se noi consideriamo, egli dice, la capsula surrenale come un organo, il quale è provvisto di ramificazioni nervose terminali nel senso di Waldeyer (che considera ogni unità nervosa costituita di tre parti, cellula, cilindrasse e ramificazioni terminali, e tali ramificazioni sono già state sicuramente trovate nelle capsule da Kölliker, Dogiel, Fusari ecc.); e quest'organo è intercalato nel sistema nervoso simpatico, si potrebbe ammettere, che lo splancnico, colle sue irradiazioni nel plesso celiaco, funzioni come nervo secretore e trofico nel medesimo tempo della capsula surrenale, allo stesso modo che il simpatico per la glandola sottomascellare. La glandola surrenale potrebbe poi, mediante vie centripete e centrifughe, esser collegata alla sostanza grigia del midollo e ai centri degli splancnici, situati al limite tra midollo cervicale e toracico (Biedl), estesi probabilmente dal 6° segmento cervicale al 5° toracico, e le cui cellule simpatico-motrici occupano, nel midollo cervicale, i corni laterali, nel toracico le sezioni laterali dei corni anteriori. Se ora tra i centri trofici dello splancnico e le sue espansioni periferiche nei visceri addominali corrono le stesse relazioni che tra il centro di un nervo motore e i suoi rami periferici, si potrebbe considerare il morbo di Addison come l'espressione di una malattia sistematica nel dominio dello splancnico, rispettivamente delle sue vie nervose centrali e periferiche e dei gangli intercalati o terminali, allo stesso modo che si considera da una poliomielite, una nevrite o una miosite derivare lo stesso risultato, cioè la paralisi dell'organo terminale, del muscolo.

Con questa ipotesi è indifferente quindi che la localizzazione del processo degenerativo sia nel midollo spinale, o nel decorso dello splancnico e nel ganglio celiaco, che gli appartiene come organo intercalare, oppure nell'organo terminale, cioè nella capsula surrenale. Questa ipotesi patogenetica del Neusser non potrebbe essere più suggestiva e conciliativa; l'A. invoca in aiuto di essa una osservazione di von Jurgens, che, in un caso di morbo di Addison, potè constatare compressione dello splancnico per un aneurisma dell'aorta addominale, e

atrofia della capsula surrenale corrispondente. A questo caso potremmo avvicinare un altro del Marchand (18), in cui esisteva una particolare alterazione del simpatico estendentesi dal ganglio cervicale superiore al plesso solare, e diffusa anche lungo molti nervi spinali, nel quale caso anche la sostanza midollare delle capsule era in pari tempo tutta alterata, laddove la sostanza corticale presentavasi in molti punti intatta. Torneremo su questi due casi clinici, i quali concordano mirabilmente coi risultati delle mie ricerche, dopo la esposizione delle medesime.

Intanto ricordo che come un'altra prova d'ordine clinico dell'esistenza di stretti rapporti anatomici fra le capsule e il simpatico, è stato addotto il fatto dell'aplasia o ipoplasia delle prime quando anche lo sviluppo del 2° è difettoso, come si è trovato in alcuni casi di emicefalia e anencefalia, mentre in queste stesse anomalie di sviluppo, le capsule sono bene sviluppate e anche più del solito, quando i gangli del simpatico sono normali (R. Somer (19), C. Weigerth (20). Per quanto riguarda ricerche anatomo-patologiche sulle capsule surrenali in seguito a lesioni sperimentali dello splancnico e del plesso celiaco, non possediamo che scarse e superficiali osservazioni. Abbiamo accennato a quelle che concernono lo splancnico. Era da sperarsi che numerose e pazienti fossero le indagini sulle capsulari surrenali da parte di quella falange di sperimentatori, che si sono occupati degli effetti dell'estirpazione o stimolazione del plesso celiaco. Invece nessuno ha rivolto, se non incidentalmente, l'attenzione su queste glandole, essendo gli autori stessi distratti da altre questioni d'ordine fisiologico o clinico, concernenti l'influenza del plesso celiaco sul tubo gastroenterico, sul pancreas, sui reni sul fegato.

Siccome a noi interessa conoscere da vicino e i metodi operatori da loro usati e i risultati delle loro osservazioni isto-patologiche sulle altre glandole esaminate, per vedere se esiste alcun punto di contatto colle nostre osservazioni, così passeremo rapidamente in rassegna queste ricerche. Pincus (24) fece pel primo l'estirpazione del plesso e vide che gli animali (conigli) sopravvivevano 15-30 ore: alla autopsia trovò succo gastrico normale, e iperemia e talora emorragie della mucosa gastrica e intestinale. Nè questo A. nè il Samuel che ripetè le esperienze, confermandole, accennano menomamente alle capsule surrenali. Lo Schiff (25), sperimentando su rane, concluse che, dopo la sottrazione del plesso, non si poteva più produrre il diabete sperimentale alla C. Bernard, idea che fu in breve distrutta da ulteriori ricerche. Nel 1860 il Budge riuscì a far sopravvivere gli animali per un giorno: la morte avveniva sotto forti diarree: alla sezione il fegato era più grande ed iperemico. L'Adrian pel 1° riuscì a mantenere in vita dei cani in cui con molta cautela erano stati estirpati il ganglio mesenterico superiore e inferiore e il celiaco; egli rilevò una azione del plesso celiaco sui movimenti del tubo gastro-enterico, però nessuna azione sulla secrezione gastrica. Il Lamansky istituì ricerche di controllo, nelle quali, mentre da una parte su cani, gatti, co-

nigli estirpava i gangli, dall'altra esponeva in animali della stessa specie i gangli stessi all'aria. Entrambe le serie degli animali sopravvivevano da alcune ore ad alcuni giorni, e il reperto necroscopico era quasi lo stesso, cioè iperemia nella mucosa enterica; soltanto un cane restò in vita, dimagrì dapprima, ma poi si rifece.

Nel 1870 Munk e Klebs, in seguito all'estirpazione del plesso, osservarono mellituria accompagnata ad atrofia del pancreas, la quale, messa in rapporto col reperto avuto in un diabetico, in cui un certo numero di cellule gangliari del plesso erano distrutte, permise loro di emettere una teoria nervosa del diabete. Tra gli autori italiani il Lustig pel primo, nel 1889 (21), praticò estesamente l'estirpazione del plesso celiaco in cani e conigli, riuscendo a farli sopravvivere per un tempo assai lungo. Le alterazioni anatomiche e funzionali da lui notate furono: glicosuria transitoria, non però costante, la quale comincia alcune ore dopo l'operazione, e scompare al più tardi dopo due giorni; acetonuria costante, accompagnata da forte dimagramento, ipotermia e rallentamento del respiro, e seguita da albuminuria, salvo rare eccezioni, dopo un periodo che può variare di alcuni giorni, albuminuria persistente fino alla morte dell'animale, la quale avverrebbe per coma acetonico. Nessuna alterazione del pancreas nè del tubo gastro-enterico. Le uniche alterazioni, che il Lustig ha riscontrato nei visceri, consistono in processi degenerativi del rene, simili a quelli descritti dall'Armanni ed altri autori nel rene d'individui diabetici, e a quelli descritti dall'Albertoni e Pisenti nel rene d'animali avvelenati con acetone. L'A. non fa parola di alterazioni a carico delle capsule surrenali.

Contemporaneamente il Bonome (26) studiava le alterazioni dei plessi nervosi intestinali, consecutive alla estirpazione del plesso celiaco, notando atrofia tanto del plesso di Meissner che di quello di Auerbach, accompagnata sovente da atrofia della milza e del fegato e da marasmo generale. Neppure in questo lavoro troviamo osservazioni sulle capsule.

Lo stesso A. nel 1892 (27), continuando le sue ricerche, sugli effetti dell'estirpazione del plesso celiaco, vide nel fegato alterazioni, che parecchi anni dopo (1901), messe in rapporto con altre ottenute mediante la introduzione di sostanze irritanti nelle vene mesenteriche, dopo la estirpazione del plesso stesso, e colle alterazioni che il plesso presenta in individui con cirrosi epatica, credè potessero servire alla interpretazione del meccanismo con cui la cirrosi stessa si sviluppa. Interessanti sono per noi le ricerche anatomo-patologiche istituite dal Trambusti (28) sugli organi degli animali operati dal Lustig d'estirpazione del plesso celiaco: egli riscontrò dilatazione dei vasi glomerulari e intertubolari del rene, ispessimento delle pareti delle piccole vene ed arterie, e del tessuto perivascolare; degenerazione glicogenica (veduta anche dal Frerichs e dall'Erhlich nei reni diabetici) degli elementi epiteliali nella zona sottocapsulare, corticale, e nella zona situata tra la corticale e la midollare; degenerazione ialina dell'av-

ventizia dei vasi. Gli stessi fatti ha riscontrato nel fegato; nel sangue aumento di glicogeno; nulla a carico degli altri organi. Seguono a queste le ricerche dei fratelli Cavazzani (29), i quali per i primi dimostrarono sperimentalmente la presenza nel plesso celiaco di quei nervi glicosecretori già ammessi in ipotesi da Chauveau e Kauffmann (30). e da Marat e Dufour (31). F. Cavazzani e Manca poi (32) confermarono la presenza nel plesso celiaco di quelle fibre vasomotrici già ammesse da Pincus e Samuel (Loc. cit.). Nel 1894 Lowin e Boer (33), studiando il rapporto tra plesso solare e morbo di Addison, operarono, in una estesa serie d' animali (conigli e cani), lo schiacciamento e l' estirpazione, sia completa che incompleta, del plesso celiaco. Leggendo i resoconti delle autopsie degii animali così trattati si trova, per quanto concerne le capsule surrenali, accennato soltanto a modificazioni di colorito delle capsule stesse, le quali talvolta si presentano brune o color nero di lavagna o iperemiche, lesioni notate più spesso per la capsula sinistra.

Il Soldaini (34) nel 1897 riprese lo studio fisiologico del plesso celiaco, esaminando la sua influenza sui fenomeni uropoietici, sulla pressione sanguigna, sull' assorbimento intestinale, sull' acetonuria, sulla funzione glicogenica; ma, se si eccettua la parte che riguarda la funzione di secrezione del glucosio e quella dell' aumento della pressione sanguigna dopo la stimolazione del plesso, le altre parti poco aggiungono a quanto fin allora era noto. I due lavori più recenti sul plesso celiaco sono uno del Dr. R. Dalla Vedova (35), l' altro del Dottor A. Marassini (36). Il primo studiando gli effetti delle lesioni del vago, plesso celiaco e splancnico sul trofismo della mucosa gastrica, riuscì a riprodurre nei cani l' ulcera trofica dello stomaco: non fa parola di alterazioni a carico delle capsule. Il Marassini, sperimentando sui conigli, viene alla conclusione che il plesso celiaco non è, come volevano Lowin e Boer, un organo assolutamente necessario alla vita: che la sua estirpazione molto probabilmente assai dolorosa, dà nei visceri addominali, massime nel fegato, reni, tubo gastroenterico. fenomeni vasomotori, e più specialmente vasoparalitici, accompagnati da disturbi, o lesioni di loro dipendenza diretta o indiretta, le quali sono più o meno gravi a seconda dell' organo interessato. Nelle orine, quando il rallentamento del circolo è più forte e duraturo, si può avere scarsezza estrema della loro quantità, presenza d' albumina, d' emazie, di leucociti, epiteli renali, cilindri: non si ha però mai presenza di zucchero nè d' acetone, se non in quantità minime ed uguale a quella che anche normalmente vi si può trovare, e neppure aumento di azoto, se non in modo molto leggero e transitorio. Dal lato del tubo gastrenterico, per il disturbo circolatorio, al quale probabilmente consegue una alterazione transitoria della funzione digestiva, ha luogo un' anoressia più o meno intensa post-operatoria con diminuzione della peristalsi, la quale talora può essere preceduta da un aumento: se i conigli hanno pieno lo stomaco di cibo prima dell' operazione, essi muoiono rapidamente. Nel fegato non si hanno fenomeni che si lascino apprez-

zare durante la vita dell' animale. Tutti questi disturbi sono affatto transitori, poichè in breve si ristabilisce un completo equilibrio, e tutto torna allo stato normale: l' animale riacquista completamente l' appetito, le orine tornano normali, l' animale oltrepassa il peso primitivo, e l' esame istologico non fa più rilevare alcuna alterazione.

Per quanto riguarda in ispecie le capsule surrenali, il Marassini dice che in esse, come nel pancreas, l' iperemia è poco percettibile, e che « almeno coi mezzi più comuni, egli non è riuscito a riscontrare mai alterazione veruna »; l' autore non ha potuto nemmeno verificare negli organi le alterazioni descritte da Bonome e Trambusti.

Dalla rassegna bibliografica, che ho fatto precedere, risulta la necessità di riprendere lo studio della innervazione delle capsule surrenali, allo scopo di ricercare, sia se esistono speciali nervi secretori di queste, recisi i quali possano, nelle dette glandole, apprezzarsi modificazioni secretorie mediante l' esame istologico; sia se questi nervi decorrano nello splancnico e nel plesso celiaco, come parrebbe risultare dalle sopraesposte esperienze del Biedl; sia infine di ricercare con quale delle due sostanze della capsula surrenale, la corticale e la midollare, questi nervi entrino in più stretti rapporti. Questo fu l' intendimento che mi spinse a intraprendere le seguenti ricerche.

Ricerche originali.

Metodi di studio - Ho scelto per animale da esperimento il coniglio, come quello che meglio resiste ai traumatismi sul simpatico addominale, specialmente alla estirpazione dei gangli celiaci. Operavo sulla capsula di sinistra, essendo da questa parte più facile aggredire i nervi della capsula stessa. Questi nervi, nel coniglio, come nell' uomo, son dati in massima parte dallo splancnico e dal plesso solare. Il plesso solare, nel coniglio secondo la descrizione degli autori (Lustig, Löwin und Boer ecc) e che io ho constatato in gran numero di animali all' uopo sacrificati, è costituito essenzialmente da un ganglio superiore, che è talvolta di forma triangolare e giace a cavalcioni della vena cava inferiore, al di sopra del punto di distacco dell' arteria mesenterica superiore dall' aorta; e poi da un 2° ganglio inferiore, più piccolo, che si trova situato subito al di sotto della mesenterica, molto vicino al margine mediale della capsula surrenale sinistra. Questi due gangli principali connessi tra loro da fibre grigie, sono non di rado circondati da altri piccoli gangli accessori: da queste masse gangliari irradiano numerose fibre, che accompagnano i vasi sanguigni, formando diversi plessi destinati alla innervazione dello stomaco, del fegato, del pancreas, della milza, del rene, delle capsule surrenali. Alcune fibre congiungono il plesso celiaco al ganglio mesenterico inferiore. I nervi splancnici, tanto il destro che il sinistro, decorrono

nell' addome, sui lati dell' aorta, in un connettivo che negli animali grassi rende difficile la loro ricerca: entrambi si gettano nel ganglio celiaco superiore, dopo aver dato alcuni rami alla parte posteriore delle capsule surrenali (rami sopra-renali) e al plesso renale, Lo splancnico sinistro manda alcune fini fibre al ganglio celiaco inferiore: esso, nel momento che abbandona il lato sinistro dell' aorta per passarle dinanzi e raggiungere il ganglio celiaco superiore, descrive un' arco la cui convessità guarda a sinistra e in basso e rasenta il polo superiore della capsula sinistra. I conigli erano tenuti a digiuno, prima dell' operazione, per 12-15 ore. Senza anestesia, fissato l' animale sul tavolo operatorio, rasa e disinfettata accuratamente la parete anteriore dell' addome, volendo procedere alla resezione dello splancnico sinistro, io incidevo verticalmente la parete addominale sul margine esterno del retto di sinistra, per un tratto di 5-6 centimetri, cominciando dall' arcato costale. Inciso il peritoneo, con pezze sterilizzate e calde introdotte nel cavo peritoneale, scostavo verso destra lo stomaco colla milza e gli intestini, in alto il margine posteriore inferiore del fegato, che copre la porzione iniziale dell' aorta addominale: sentivo col dito le pulsazioni di questa, e dilacerando cautamente mediante una tenta smussa il connettivo sul lato sinistro dell' arteria, mettevo a nudo lo splancnico, il quale spicca sempre per il colorito bianco delle sue fibre. Uncinato il nervo, ne escidevo un tratto di circa 1 cm. e $^1/_2$; nel momento del taglio l' animale dava evidenti segni di dolore. Rimessi a posto i visceri, richiudeva la breccia con un triplice piano di sutura, comprendendo nel 1° il peritoneo e i muscoli, nel 2° l' aponeurosi nel 3° la cute. Proteggevo la linea di sutura con collodion iodoformizzato. Il pezzo di nervo escisso era conservato in Müller, per essere controllato coll' esame microscopico. Volendo procedere alla estirpazione anche di tutti o d' una parte dei gangli celiaci, io preferivo una laparotomia mediana, incidendo dall' apofisi ensiforme in giù per circa 8 cm: riúscendo piuttosto difficile, o più pericoloso per la perfetta integrità dei visceri addominali, l' escissione dei gangli, col semplice spostamento dell' intestino da un lato, io facevo saltar fuori rapidamente dall' addome il pacchetto intestinale, involgendolo in pezze sterilizzate calde: così tutto il campo operatorio resta allo scoperto: si scorge benissimo la capsula sinistra al di sopra della quale (37) passa trasversalmente una grossa vena muscolare lombare: immediatamente al di sopra di questa, dilacerando con la tenta delicatamente il peritoneo parietale, si mette a nudo l' ansa che fa lo splancnico sinistro per gettarsi nel plesso celiaco: dilacerando il peritoneo che tappezza questo plesso, si vedono pure i due gangli principali, quello sopra e quello sotto l' arteria mesenterica: io cominciavo col tagliare lo splancnico sinistro poco sopra la capsula sinistra; indi, reggendo il moncone del nervo colle pinze, finivo coll' asportare insieme con esso e a colpi di forbici o tutti e due i gangli o uno solo, talvolta il superiore, talvolta l' inferiore, L' operazione, fatta in pochi minuti e senza la minima emorragia finiva colla riposizione dei visceri, sutura a tre piani, medicatura al collodion iodoformico. Gli animali, per

le prime ore dopo l' operazione, eran mantenuti in ambiente caldo, fino a che non apparivano rimessi dall' abbattimento per il grave trauma subìto; cosa che del resto avveniva abbastanza presto, nello spazio di poche ore. Pochi animali ho perduto per shock, o poche ore, ovvero 2-3 giorni dopo l' operazione; pochi pure gli animali soccombuti alla peritonite settica, propagata dalla ferita operatoria. In genere il maggior numero ha sopravvissuto all' operazione per parecchi mesi e la durata della vita sarebbe stata certo maggiore, se io non l' avessi a bella posta interrotta. Io non ho studiati i disturbi funzionali consecutivi, essendo questi stati oggetto di quella serie cospicua per quanto ancora discorde, di ricerche, istituite dagli autori su riportati. Ho potuto notare solo un certo dimagramento temporaneo, per i primi 15-20 giorni, negli animali che, colla resezione dello splancnico, avevano subìto ancora la perdita completa o incompleta del plesso celiaco: poi gli animali si rimettevano, e perfino aumentavano di peso fino alla epoca della morte, come può rilevarsi dal protocollo delle esperienze, più giù riportato.

Parecchi conigli, anche di quelli sottoposti a grave resezione del plesso celiaco, hanno potuto concepire e condurre a termine la gravidanza, il che ha una certa importanza, stante le ricerche tendenti ad ammettere un certo rapporto tra capsule surrenali e funzioni genitali, come avremo occasione di veder meglio in seguito. Io sacrificavo gli animali a diversa epoca dalla data dell' operazione, producendo una morte istantanea con forti colpi sulla nuca: ciò per poter avere le capsule surrenali al massimo fresche, e fissarle quasi ancora viventi.

È noto che la fissazione delle capsule surrenali è uno degli scogli principali che s' incontrano nello studio istologico di esse. Sono specialmente le cellule della sostanza midollare che, con grande facilità, se la fissazione non fu adatta, presentano il protoplasma ridotto ad uno scarso ammasso granuloso, senza alcuna forma e limite definibili. Di più queste cellule vanno prestissimo incontro alle alterazioni cadaveriche, onde l' organo dev' essere fissato al massimo fresco, quasi ancora vivente. Infine, essendo le cellule medesime sostenute, per così dire, da capillari e da venuzze a pareti sottilissime, basta il minimo toccamento brusco dell' organo e la più piccola compressione nell' asportarlo dal cadavere e nel sezionarlo, perchè i vasi si affloscino e si lacerino, e la disposizione reale delle cellule vada perduta. Io non accennerò neppure a tutti i processi di tecnica microscopica usati dagli autori per lo studio delle capsule surrenali: basti dire che tanti sono i lavori istologici su queste glandole e altrettanti i processi di fissazione e di colorazione; chi volesse persuadersene non deve che consultare il capitolo sulle capsule surrenali redatto da Poll di Berlino nella recentissima Encyklopädie der mikroskopischen Tecknik (38).

In genere per le cellule della sostanza midollare soltanto i mezzi fissatori contenenti cromo e osmio son capaci di conservare abbastanza bene il protoplasma, facendo risaltare anche i contorni cellulari; l' alcool assoluto, di cui Pfaundler si

loda, mentre è ottimo fissatore delle cellule della corteccia, rovina completamente il protoplasma delle cellule midollari: lo stesso dicasi della formalina; il mezzo migliore ad evitare questo inconveniente è il liquido di Zenker: mi ha servito anche benissimo una doppia fissazione, in liquido di Flemming (1–2 ore) prima, o di Altman e successivamente in liquido di Müller (1 settimana): risponde anche bene allo scopo la fissazione in solo liquido di Müller per 7–10 giorni. Colle due ultime fissazioni, le cellule midollari presentano la caratteristica reazione cromaffine o feocromica, scoperta da Henle, reazione che è assai poco evidente colla fissazione in Zenker. Per una serie di pezzi son ricorso all'alcool assoluto (reso perfettamente anidro mediante il solfato di rame), al solo scopo di ricercare l'esistenza della così detta degenerazione glicogenica, trovata, come vedremo, dal Trambusti nei reni, nel fegato e nei leucociti d'animali operati di estirpazione del plesso celiaco. Ho voluto esperimentare anche il liquido fissatore ultimamente usato da Wiesel (39), fatto di bicromato di K al 5 % parti 10, formaldeide al 10 % parti 20, acqua distillata parti 20: in questo liquido i pezzi restano per 3–4 giorni, e poi si passano ancora per 1–2 giorni in una soluzione pulita di bicromato di potassa al 5 %: indi lavaggio prolungato in acqua, e passaggio nella serie degli alcools. Questa fissazione mi ha dato preparati molto belli, colorando successivamente i pezzi con un liquido di Erhlich-Biondi, modificato dal Marchesini: il protoplasma delle cellule midollari con questo metodo piglia una tinta verdognola, un pò più scura nei nuclei, le cellule corticali presentano il protoplasma violetto e i nuclei azzurri, mentre il sangue spicca per la tinta giallo-oro. Tra le altre sostanze coloranti usate, ricordo l'ematossilina Erhlich o Böhmer, con o senza successive colorazioni all'eosina; l'ematossilina ferrica di Heidenheim, la tionina, il carminio alluminoso, e soprattutte la safranina che dà i migliori risultati per lo studio delle granulazioni delle cellule midollari, specie nei tagli fissati nel liquido di Zenker. Ho tentato anche il metodo iodo-cromico di Bizzozero per lo studio delle cariocinesi, essendo stato questo metodo raccomandato pure per la colorazione delle granulazioni delle cellule midollari. Prima di passare all'esposizione delle mie ricerche istologiche e istopatologiche, credo utile premettere qui il protocollo degli esperimenti: dichiaro che le esperienze segnate coi numeri 1, 2, 4, 8 non sono state utilizzate per le osservazioni istopatologiche.

Esperienza I. – Coniglio A, di media grossezza, femmina, operato il 26 gennaio 1903 di resezione dello splancnico sinistro: morto spontaneamente il 28 gennaio: all'autopsia si riscontrano lievi traccie di flogosi adesiva tra il peritoneo viscerale e il parietale dilacerato per l'isolamento del nervo. Le capsule surrenali mostrano differenza spiccata di forma e di grandezza; la sinistra appare globosa e più voluminosa della destra, che conserva la sua forma appiattita dall'avanti all'indietro (questa diversa forma è, in un certo grado, fisiologica nel coniglio. La capsula sinistra è anche fisiologicamente un pò più grossa della destra). Sezio-

nata trasversalmente, la capsula sinistra appare nettamente iperemica, massime in corrispondenza della sostanza midollare. Nessun' altra alterazione nei visceri addominali e toracici. Fissazione delle capsule in sublimato, in liquido di Flemming, in alcool assoluto.

Esperienza II. – Coniglio B, di media grossezza, maschio, operato il 23 gennaio, di resezione dello splancnico sinistro, morto spontaneamente il 28 gennaio. Alla sezione i visceri addominali e toracici appaiono macroscopicamente normali; solo una chiazza iperemica circoscritta nella mucosa del gran cul di sacco dello stomaco: il rene di sinistra ha un volume alquanto maggiore del destro, e la superficie di sezione è nettamente iperemica rispetto a quella del rene destro. Le capsule surrenali sono differenti per forma e grandezza: la sinistra è globosa, la destra ovale, appiattita dall' avanti all' indietro; la sinistra in sezione trasversale si presenta iperemica. Fissazione delle capsule in sublimato, liquido di Flemming, alcool assoluto.

Esperienza III. – Coniglio C, fulvo, peso grammi 2570, maschio: operato il 10 gennaio, di resezione dello splancnico sinistro, sacrificato il 5 febbraio. Alla sezione nulla a carico del peritoneo: il moncone del nervo non si riesce a trovare nel tessuto di cicatrice: si constata però l' integrità dei principali gangli del plesso celiaco. Capsule surrenali macroscopicamente senza differenze rilevanti. Fissazione di esse in liquido di Flemming, alcool assoluto e liquido di Zenker. Peso dell' animale al momento della morte gr. 1600.

Esperienza IV. – Conigio D, grigio, peso gr. 2700, maschio, operato l' 11 febbraio di resezione dello splancnico sinistro con ablazione del ganglio celiaco inferiore: morto spontaneamente il 19 febbraio: all' autopsia peritoneo normale, visceri addominali aderenti al posto del plesso asportato: capsula sinistra aderente ai tessuti circostanti, da cui si disseca diligentemente: essa presenta ad occhio nudo l' involucro fibroso ispessito, la sostanza midollare assai ridotta di volume rispetto alla corticale: entrambe le sostanze appaiono poi anemiche rispetto alle corrispondenti sostanze della capsula destra: questa presenta consistenza diminuita e iperemia manifesta di tutte le zone, specialmente della midollare, mentre il rapporto di volume tra le due sostanze non è mutato. Nei reni si trova il destro alquanto più voluminoso e iperemico del sinistro. Nello stomaco la mucosa appare facilmente staccabile dalla muscolare, qua e là erosa superficialmente, e in corrispondenza della grande curvatura e della parte anteriore, a poca distanza dell' antro pilorico si vede un infarto emorragico della sottomucosa. Fegato coccidiotico. Peso al momento della morte gr. 2500. Fissazione in liquido di Zenker e Flemming.

Esperienza V. – Coniglio E, nero, peso gr. 2515, maschio: operato il 23 gennaio di resezione dello splancnico sinistro, e del ganglio celiaco inferiore: sacri-

ficato il 6 marzo: la capsula surrenale sinistra appare più piccola della destra: alla sezione trasversale non si presentano differenze macroscopicamente apprezzabili. Fissazione in alcool assoluto e in liquido di Wiesel. Peso al momento della morte gr. 2500.

Esperienza VI. - Coniglio F, nero, gr. 2600, femina: operato il 26 gennaio, di resezione dello splancnico sinistro con asportazione quasi completa del plesso celiaco: sacrificato il 7 marzo: alla sezione si constata gravidanza quasi a termine: nessuna alterazione del peritoneo; del plesso celiaco non si riesce a vedere più alcuna traccia. Capsule d'aspetto alquanto differente per grandezza, forma, colorito; la sinistra presenta un colorito giallo più chiaro e una forma più piatta, un volume minore della destra. Nessun'altra alterazione nei visceri. Fissazione delle capsule in liquido di Flemming, formalina 10 %, alcool assoluto. Peso dell'animale al momento della morte gr. 3200.

Esperienza VII. - Coniglio G, albino, gr. 3200, maschio: operato il 3 febbraio di resezione dello splancnico sinistro e del ganglio celiaco superiore, sacrificato il 24 aprile; peritoneo integro, capsula sinistra perfettamente libera da aderenze, più piccola della destra. Fissazione in liquido di Altman e successivamente in liquido di Muller; in alcool assoluto, in liquido di Wiesel. Peso dell'animale al momento della morte gr. 2700.

Esperienza VIII. - Coniglio H, grigio, gr. 3117, maschio: operato il 20 gennaio di resezione dello splancnico sinistro con maltrattamento meccanico del plesso solare; sacrificato il 24 marzo: alla sezione, aderenze estese della cicatrice addominale ai visceri e di queste al peritoneo parietale dilacerato in corrispondenza del nervo resecato: capsula sinistra involta da connettivo di neoformazione, da cui la si sguscia con dissezione accurata. Essa appare rimpicciolita, di forma triangolare in sezione trasversale, colla faccia posteriore appiattita in modo che da questo lato la sostanza midollare viene qnasi a contatto colla corticale. Fissazione in liquido di Müller e in alcool assoluto. Peso dell'animale, alla morte, gr. 3150.

Esprrienza IX. - Coniglio L, femina, nero-bianco, gr. 2150; operato il 29 gennaio di resezione dello splancnico sinistro con asportazione del ganglio celiaco superiore. Sacrificato il 7 marzo: capsula sinistra macroscopicamente alquanto più piccola della destra: sezionata trasversalmente, la sinistra presenta la sostanza midollare chiarissimamente atrofica relativamente alla corticale. Coccidiosi negli organi addominali. Fissazione in alcool assoluto, liquido di Altman-Müller, Müller. Peso al momento della morte gr. 2070.

Esperienza X. - Coniglio M, maschio, grigio, peso 2100, operato il 4 febbraio di resezione dello splancnico sinistro e gran parte del plesso celiaco: ucciso il

16 maggio: all'autopsia nessuna alterazione della sierosa peritoneale: capsula sinistra molto piccola, facilmente isolabile: in sezione trasversale mostra la sostanza corticale gialla, con numerose strie e punteggiature emorragiche; la midollare fortemente iperemica, apparentemente non diminuita di volume rispetto alla corticale. Capsula destra anch'essa impicciolita, ma più grande della sinistra: alla sezione trasversale lo stesso aspetto macroscopico delle due sostanze. Reni alquanto impicciolti, flaccidi, d'aspetto grasso, per cui i glomeruli non si distinguono chiaramente. Nulla a carico della mucosa gastrointestinale. Peso al momento della morte gr. 2175. Fissazione delle capsule in alcool assoluto, liquido di Zenker e Altman-Müller.

Esperienza XI. - Coniglio N, femina, grigio, gr. 2450, operato il 2 marzo di resezione dello splancnico sinistro, sacrificato il 24 maggio: all'autopsia si constata utero gravido d'un feto quasi a termine, infiltrazione grassa abbondante nel tessuto preperitoneale e mesenterico. Nessuna traccia di flogosi peritoneale: capsula sinistra molta grossa e intensamente gialla: alla sezione trasversa, mostra notevole aumento della sostanza corticale rispetto alla midollare. Capsula destra di grandezza circa metà della sinistra, anch'essa molto gialla, e colla sostanza midollare apparentemente non ridotta di volume. Nessuna altra lesione nei visceri Peso al momento della morte quasi Kgr. 3, Fissazione delle capsule in liquido di Zenker, Müller, alcool assoluto.

Esperienza XII. - Coniglio P, bianco, maschio, peso gr. 1840, operato il 10 maggio di resezione dello splancnico sinistro: sacrificato il 14 giugno: alla autopsia condizioni normali del peritoneo; la capsula surrenale sinistra non presenta macroscopicamente differenze da quella di destra. Nessun'altra lesione nei visceri Peso al momento della morte gr. 1600. Fissazione delle capsule in liquido di Zenker e alcool assoluto.

Esperienza XIII. - Coniglio R, grigio, maschio, peso gr. 2570, operato il 10 maggio di resezione dello splancnico sinistro: sacrificato il 20 giugno: peritoneo normale; capsula surrenale sinistra grande circa la metà della destra, di colorito grigio-pallido, consistenza molliccia. In sezione trasversale nessuna differenza macroscopicamente apprezzabile tra le 2 capsule. Fissazione in liquido di Zenker e alcool assoluto. Peso al momento della morte gr. 2380.

Dal protocollo delle esperienze su riferite, si rileva come le alterazioni macroscopiche delle capsule surrenali, riscontrate negli animali operati sia di resezione semplice dello splancnico che di questa e di asportazione parziale o totale del plesso celiaco, si riducono a diminuzione di volume delle glandole, ispessimento

della capsula fibrosa, iperemia, ed emorragie interstiziali. Ma per poter apprezzare il giusto valore di queste alterazioni macroscopiche, e soprattutto di quelle microscopiche, è necessario prender le mosse dalla anatomia ed istologia normale delle capsule del coniglio, tanto più che oggidì non tutti gli autori son d' accordo su certi particolari della complessa struttura di questi organi. Per quanto sto per riferire, dichiaro d' essermi servito di preparati microscopici originali ricavati da un numero piuttosto notevole di animali all' uopo sacrificati. Le capsule surrenali nel coniglio son rappresentate da due corpi giacenti ai due lati della colonna vertebrale, al di sopra dei reni, a diversa altezza, ma a poca distanza tra loro in senso trasversale. La sinistra sta alquanto più in basso della destra, al di sopra dell' arteria o vena renale sinistra, a sinistra dell' aorta addominale ; la destra giace al di sopra e in dentro del rene destro, addossata alla parete posteroesterna della cava inferiore, o meglio fra questa e l' aorta ; essa è costantemente un po' più piccola della sinistra ; anche la forma è diversa, in quanto la capsula sinistra è meno compressa, nel senso anteroposteriore, e meno allungata, nel senso verticale, della capsula destra. Il volume varia secondo la grandezza dell' animale, e alcuni stati fisiologici del medesimo; è maggiore negli animali più grossi e nella gravidanza: in media misura $^1/_{30}$ circa di quello del rene : il peso varia da 25-30 centigrammi; il colorito è giallo-pallido. Sezionate trasversalmente, le capsule mostrano due sostanze, una centrale rosso-bruna, e una periferica giallochiara : il rapporto tra lo spessore della 1ª e quello della 2ª è all'incirca 1 : 3. Osservando al microscopio una sezione della glandola, condotta perpendicolarmente al suo asse maggiore notiamo: alla periferia, un sottile involucro di connettivo fibroso, nel cui spessore decorrono arterie, vene e nervi : circonda questa capsula propria un tessuto connettivo più lasso, in cui frequentemente si riscontrano ganglietti nervosi del simpatico o cellule nervose simpatiche disseminate lungo il percorso dei nervi destinati alla glandola. L' involucro connettivale proprio manda nell' interno dell' organo dei setti, che portano vasi, fibre nervose e scarse fibre muscolari liscie, e affondandosi in direzione raggiata, separano la sostanza corticale in una serie di scompartimenti, interamente occupati da cordoni o travate di cellule (cilindri corticali di Kölliker), che per la loro disposizione possono distinguersi in parecchie zone. La zona più esterna, che si trova immediatamente al di sotto della capsula fibrosa (zona glomerularis di Arnold), risulta di tubi e alveoli cellulari pieni, raramente con un' apparenza di lume centrale, fatti di cellule allungate, appiattite nel senso della superficie della glandola, poste l' una sopra l' altra come gli elementi d' una pila a colonne ; in molti punti queste colonne o nastri cellulari al di sotto della capsula si congiungono 2 a 2, inflettendosi a mò d'arco o di volta : in altri punti sono irregolarmente contorti. Il nucleo delle cellule è talvolta eccentrico, e avvicinato all' asse del tubo, dove cioè corrrisponderebbe, se esistesse, il lume glandolare ; è rotondo, e misura circa 7 u, di diametro, assai ben colorabile dai reattivi ordinari, specialmente dalla tionina e dall' ematossilina : presenta uno o più

nucleoli e un elegante reticolo di cromatina. Nè negli animali normali nè in quelli operati, mi è mai riuscito di scorgere figure cariocinetiche, neanche col metodo iodocromico di Bizzozzero. Il protoplasma di queste cellule contiene granulazioni grassose, sebbene in minor numero delle cellule degli strati sottopoposti, granulazioni che si tingono in nero coi fissatori contenenti acido osmico, mentre il protoplasma appare come vuoto con altri mezzi di fissazione.

Questi cordoni glomerulari non sempre sono nettamente distinti l'uno dall'altro da fascetti di connettivo: talvolta però essi appaiono ben circoscritti da 2 setti connetti valilaterali, che si uniscono in corrispondenza dell'estremo interno affilato di ciascun cordone, dove la zona glomerulare passa nella 2ª zona. Questa è generalmente descritta come zona fasciculari di Arnold, per la disposizione nettamente radiata delle travate cellulari. Ma, come hanno messo in rilievo recentemente soprattutti gli autori francesi, noi possiamo suddividerla in una porzione esterna e in una interna. Lo strato esterno sottoglomerulare ha ricevuto anche il nome di strato spongioso o degli spongiociti: esso risulta di cellule più grosse di quelle glomerulari, rotondoangolose, disposte irregolarmente, e allontanate l'una dall'altra dal lume di piccoli capillari: il loro nucleo ha gli stessi caratteri di quello dello strato glomerulare, ma il protoplasma ha un aspetto tutto speciale, ben descritto da Pettit e da Guyesse (40). Esso si presenta, nei preparati fissati e colorati, come reticolato e rigonfio, spongioso, come dice Guyesse; questa apparenza è dovuta al fatto che le cellule, allo stato fresco, contengono numerose gocciole grassose speciali, che colla fissazione vanno di regola quasi tutte perdute onde resta solo, per così dire, la negativa, ossia un reticolato, un sistema di spazi vacuoliformi, prima riempiti dalle gocciole suddette. Queste hanno oggi acquistato una grande importanza, essendosi osservate delle alterazioni quantitative, di esse, secondo le fasi fisiologiche della glandola. Così Guyesse ha rilevato nella cavia un aumento notevole di detti granuli nella gravidanza, fatto confermato poi da altri autori, tra cui ultimamente da P. Mulon (41), il quale, ritenendo detti granuli fatti di lecitina, propone di chiamare lo strato spongioso strato lecitinogeno. Torneremo sui caratteri fisici e chimici di queste gocciole, quando accenneremo alla questione della secrezione delle capsule surrenali. La porzione più interna dello strato fascicolato risulta di cellule disposte veramente in fascicoli diretti radialmente verso il centro midollare, stretti fra loro, in modo che solo nelle congestioni della glandola appaiono ben divisi da sottili capillari sanguigni, decorrenti anch'essi radialmente, e sulle cui pareti le cellule si appoggiano come attorno a dotti escretori. Queste cellule sono della stessa grandezza di quelle dello strato precedente, poligonali ad angoli arrotondati, con nucleo centrale rotondeggiante, quasi identico a quello degli strati cellulari soprastanti, protoplasma granuloso, ma un pò meno tingibile dai reattivi, anch'esso spesso d'aspetto areolare. Man mano che ci si avvicina al centro della glandola, queste cellule perdono la loro disposizione in fascicoli, diventano più piccole, fino a che formano come un

tappeto ricco di lacune sanguigne, dal quale, più all'interno ancora, si isolano nettamente delle travate di cellule, le quali si anastomizzano tra loro a rete, le cui maglie sono occupate da larghi capillari e venuzze a parete per lo più semplicemente endoteliale. È questa la 4ª zona della corteccia delle capsule surrenali, o zona reticularis di Arnold (intermedialis di Wirchow). Le cellule di questa zona, oltre che essere più piccole e più stipate di quelle della zona precedente, hanno di particolare la presenza nel protoplasma di granuli di pigmento giallo arancio, onde ad occhio nudo questa zona è anche visibile come una stricia più marcata, brunastra, intermedia tra sostanza corticale e midollare. In tutti gli strati della sostanza corticale è facile spesso rilevare delle cellule, che presentano il nucleo di forma semilunare respinto verso la periferia e il protoplasma occupato da uno o più grossi vacuoli, che danno alla cellula l'aspetto di una cellula mucipara; sono, secondo ogni verosimiglianza, cellule corticali vuotatesi del loro materiale metaplasmatico, e alla fine della loro attività secretrice. La sostanza midollare, nel coniglio, presenta, in molti punti, un limite netto dalla zona reticolata: in altri, questa si addentra, mediante gettoni cellulari, nel midollo il quale, a sua volta, invia, qua e là delle propaggini nello spessore dalla corteccia, che si arrestano però a breve distanza dal loro punto d'origine. La sostanza midollare appare come un sistema di cavità allungate o rotondeggianti, circoscritte da sottili fibrille, in massima parte di natura elastica, secondo Kölliker, cavità riempite di cellule di forma prevalentemente cilindrica o cilindroconica, prive di membrana cellulare, con protoplasma finissimamente granuloso, e nucleo ellissoidale più che rotondo, cogli stessi caratteri strutturali, ma alquanto più voluminoso di quello delle cellule corticali (7-8 μ): questo nucleo è in modo assai caratteristico respinto verso un polo della cellula: le cellule sono aggruppate in lunghi cordoni o palizzate, in cui ciascuna viene a contatto nei suoi due lati più lunghi colle cellule vicine, sebbene, per la mancanza di membrana cellulare, i limiti tra cellula e cellula siano appena e non sempre apprezzabili; ovvero l'aggruppamento è in alveoli pieni tondeggianti, in cui il polo della cellula, contenente il nucleo, guarda il centro dell'alveolo, mentre la parte larga guarda la periferia. Sia in questa che nella prima maniera di disporsi delle cellule in cordoni, spesso si vede assai nettamente che le cellule s'impiantano colle loro basi sulla sottile parete di lacune venose o di capillari, a mò dell'epitelio d'una glandola attorno ai lume del suo dotto escretore.

Se la fissazione fu buona e lo stato della glandola normale, non appaiono che raramente le basi d'impianto delle cellule scavate da nicchie, come se una parte del loro protoplasma si fosse votata nel lume dei vasi, figure che Kölliker (42) disegna e interpreta come cellule in attività secretrice. Tutte queste cellule sono tinte assai intensamente dall'ematossilina e dalla safranina, che colora assai meno il protoplasma delle cellule corticali: nei pezzi, fissati coi liquidi contenenti acido cromico o sali cromici, le prime mostrano poi il caratteristico color giallo-

bruno o bruno (reazione cromaffine). Però è notevole il fatto che non tutte le cellule prendono ugualmente il colore, nè presentano allo stesso grado la reazione cromaffine, il che forse è in rapporto colla fase funzionale diversa in cui le cellule si trovano. Ma accanto a queste cellule cromaffine, e ai gettoni di sostanza corticale, in cui le cellule presentano più analogia con quelle della zona reticularis, esistono, nella sostanza midollare, cellule disposte in un tappeto di elementi poligonali, a lati rettilinei o curvilinei, con nucleo come vescicoloso, e protoplasma fortemente granuloso, cellule che, pei loro caratteri, s' avvicinano a quelle dello strato corticale fascicolato, pur differenziandosene per la grandezza maggiore, l' aspetto del nucleo, e la maggiore intensità di colorazione del protoplasma. Di più, e non tanto raramente, è possibile vedere, in mezzo alla sostanza midollare propriamente detta, o nel limite tra questa e la zona reticolare; delle vere cellule gangliari simpatiche, le quali si distinguono nettamente dalle cellule midollari, sia perchè non danno la reazione cromaffine, sia perchè hanno una forma rotonda od ovalare, e un protoplasma non così granuloso, e un nucleo vescicoloso più grosso di quello delle cellule cromaffine, provvisto di un bel nucleolo, tutti i caratteri cioè delle cellule dei ganglietti simpatici pericapsulari. In genere, nel coniglio queste cellule nervose nella sostanza midollare sono isolate o unite in gruppi di due o più: in un sol caso ho potuto contarne sino a sei; veri gangli provvisti d' una capsula non ho mai riscontrati. Ho ricercato accuratamente, ma senza risultato, un elemento della sostanza midollare, cui gli autori hanno finora dato assai poco peso, e che potrebbe forse spiegare la genesi di certi tumori linfomatosi delle capsule surrenali: sono i noduli linfatici, cui hanno accennato Hultgren e Andershon nel gatto, Guyesse, Oppenheim e Loeper (43) nella cavia; questi ammassi di leucociti mononucleati si troverebbero più spesso nella sostanza midollare (Guyesse), ma possono anche trovarsi al di sotto della capsula fibrosa, come hanno visto nelle cavie Oppenheim e Loeper, i quali li interpretano come formazioni ematopoietiche rudimentarie, analoghe a quelle che si constatano nel connettivo del pancreas e talvolta anche nel fegato. Un altro reperto nella sostanza midollare è quello di speciali figure, simili ad ammassi di sostanza bruna omogenea, che talvolta costeggiano semplicemente le pareti de' capillari talvolta ne riempono il lume, talvolta paiono indipendenti: hanno contorno irregolare, provvisto di ramificazioni e dentellature, per cui si formano insenature, quasi costantemente occupate da globuli rossi. Ma di queste, come dell' esistenza, nell' interno dei vasi, di masse granulose che gli autori hanno interpretato come un derivato della secrezione delle cellule glandulari, avrò occasione d' occuparmi in seguito. Ricorderò ancora la presenza delle capsule surrenali accessorie, ch' io ho riscontrate sovente sia negli animali operati che in quelli normali: sono porzioni di sostanza glandolare con tutti i caratteri delle cellule corticali (non mi è riuscito di trovarne con sostanza corticale o midollare insieme), porzioni situate o immediatamente sotto la capsula fibrosa della glandola o nel tessuto pericapsu-

lare. Mi resta a dire poche parole sul comportamento dei vasi sanguigni nelle capsule surrenali del coniglio. Le arterie capsulari, di diversa provenienza (aorta, frenica, celiaca, renale), penetrano in parte direttamente nel midollo, attraversando solo la corteccia, in parte si ramificano in questa, costituendo un sistema di capillari, che contornano i cordoni glomerulari e s' addossano strettamente alle trabecole radiate della zona fascicolare, occupando lo scarso connettivo interposto fra le singole trabecole: finchè, in corrispondenza della zona reticolata, si allargano, assumendo l' aspetto di lacune venose a parete semplicemente endoteliale, che riempiono le maglie circoscritte dai cordoni cellulari qui disposti a reticolo. Nella sostanza midollare, accanto a stretti capillari, appaiono anche seni venosi molto ampi, e venuzze a parete fatta talvolta di solo endotelio, talvolta di questo e d' un certo numero di fibre elastiche e muscolari lisce: esse infine si raccolgono in una o due grosse vene centrali, che si gettano a destra nella cava, a sinistra nella vena renale.

Ed ora veniamo alla descrizione delle alterazioni istologiche. Preferisco di raggruppare insieme le lesioni riscontrate nei diversi animali, in vece di descrivere il reperto di ogni singolo caso, per evitare inutili ripetizioni, non differendo l' un reperto dall' altro se non per la presenza o assenza di certe date lesioni. secondo la estensionc della resezione nervosa praticata, e la durata dell' esperimento. In generale, posso affermare che gli animali, i quali subirono soltanto l' exeresi dello splacnico, presentarono nella capsula surrenale corrispondente, alterazioni meno gravi di quelli con resezione d' uno splancnico e d' una parte maggiore o minore del plesso celiaco. In questa seconda serie d' animali spessissimo, anche quando la resezione ha interessato soltanto uno dei gangli del plesso, si trovano lesioni capsulari bilaterali: frequente è soprattutto questo fatto in seguito alla estirpazione del ganglio celiaco superiore, meno frequante in seguito a quella del ganglio celiaco inferiore. Distinguerò le alterazioni in:

alterazioni circolatorie
alterazioni delle cellule glandolari
alterazioni del connettivo.

Le alterazioni circolatorie sono le più costanti e le prime in data. Esse consistono, al grado più semplice, in una iperemia della glandola, senza lacerazione delle pareti vasali o alterazioni di struttura delle medesime. Questa iperemia, che è visibile bene anche ad occhio nudo, compare immediatamente dopo la resezione semplice dello splancnico o di questo e del plesso celiaco: la dilatazione vasale è massima in corrispondenza della zona reticularis e midollare, minore nella fascicularis, e minore ancora nella glomerulare. In genere essa scompare dopo un tempo variabile da una a due settimane. In alcuni casi colla iperemia si accompagna un edema di tutte le zone della glandola: le trabecole cellulari si mostrano separate l' una dall' altra da spazi chiari, esse hanno subito una compres-

sione, per cui i limiti tra cellula e cellula non sono più netti come nelle capsule normali. Le lesioni più gravi sono rappresentate da emorragie intraglandolari multiple, con distruzione delle travate cellulari vicine ai vasi lacerati. Questi spandimenti si trovano esclusivamente a livello della zona fascicolata e reticolata, mentre la glomerulare resta nel maggior numero dei casi intatta. Le emorragie ho riscontrato soltanto in animali che avevano subìto la quasi completa asportazione del plesso celiaco: laddove la resezione semplice dello splacnico non produce che quella iperemia passeggiera, cui ho accennato.

Le alterazioni del paren chima glandolare sono assai più importanti delle precedenti: esse consistono essenzialmente in una atrofia della glandola, che è rilevabile anche microscopicamente, e che colpisce prevalentemente la sostanza midollare di essa. Mentre nelle capsule normali il rapporto tra lo spessore della sostanza midollare e quello della corticale, in una sezione trasversa della glandola, è di 1 : 3, nelle capsule, di cui eran stati recisi i nervi, questo rapporto scende a 1 : 5 –, 1 : 7. In alcuni casi la sostanza midollare appare soltanto come un punto scuro centrale, in mezzo alla sezione giallo-pallida della corticale, che ha poco perduto del suo volume. Devo però subito dichiarare che questa atrofia non si produce, se non decorso un certo tempo dall' atto operatorio, tempo che in base alle mie osservazioni, credo di poter stabilire tra 2 e 3 mesi; sebbene esso siasi mostrato variabile entro limiti piuttosto ampi, per circostanze che sfuggono completamente. Dichiaro pure d' aver voluto evitare la obbiezione, che l' atrofia fosse dovuta alla compressione e allo strozzamento esercitato sulla glandola da connettivo neoformato nei dintorni di essa, e dalle aderenze dei visceri in corrispodenza dei nervi e gangli nervosi asportati, avendo io tenuto poco o nessun conto di questi casi, del resto rari, in cui la non perfetta integrità del peritoneo in vicinanza della capsula surrenale corrispondente ai nervi recisi, mi facea temere una sorgente di errore. Più che ad occhio nudo, l' atrofia della sostanza midollare delle capsule è messa in rilievo dallo studio istologico; basta gettare un'occhiata su due preparati, ricavati l' uno dalla capsula destra, l' altro dalla capsula sinistra (corrispondente al lato dell' exeresi nervosa), d' uno stesso animale, perchè le differenze nella forma e grandezza delle cellule midollari, saltino subito agli occhi dell' osservatore. (Vedi Tav. 13). Le cellule midollari della capsula atrofica hanno perduto la loro forma cilindrica o cilindro-conica: esse sono come rattrappite, e il loro contorno presenta dei prolungamenti e delle insenature: il protoplasma non è più finamente granuloso, ma omogeneo, e anche la reazione cromaffine imprime a queste cellule una tinta smorta, non così intensamente bruna o giallo-bruna, come alle cellule della glandola normale. Spessissimo il protoplasma presenta dei vacuoli piccoli e grandi, di cui uno più voluminoso talvolta pare contenga il nucleo, assai ridotto nei suoi diametri, in molte cellule totalmente scomparso, e sostituito da una vescicola chiara, che ingrandendo invade a poco a poco il protoplasma fino a ridurlo ad un ammasso informe, come l' abbiamo su descritto. Quà e là si

vedono ancora persistere gruppi di cellule midollari, che non hanno perduto completamente i loro caratteri: la forma ricorda quella cilindrica, il protoplasma è granuloso e di colorito bruno, se i pezzi furono fissati in liquidi cromici: ma il polo della cellula, che guarda il lume vasale, è come scavato da una grossa nicchia, in modo da dare l'immagine d'una cellula che si sia vuotata, nel lume del vaso sanguigno, d'una buona parte del suo citoplasma. Queste figure, le quali sono molto frequenti nelle capsule private dei nervi, ma che si riscontrano anche, sebbene di rado (almeno quando la fissazione fu perfetta), nelle capsule normali, possono avvicinarsi alle immagini cellulari figurate da Kölliker, nelle capsule normali, e da lui interpretate come cellule in attività secretoria. Se questa interpretazione fosse giusta, si potrebbe pensare che le stesse cellule nelle glandole sottratte all'influenza nervosa, stessero ad indicare uno stadio precedente a quello in cui le cellule appaiono atrofiche, cioè una ipersecrezione, che precede la sospensione di qualunque attività secretrice.

Le cellule della sostanza corticale, negli stessi pezzi in cui si osservano le suesposte alterazioni delle cellule midollari, non presentano sensibili modificazioni, nè per quanto riguarda la grandezza delle cellule, nè per il numero dei granuli del protoplasma, nè per l'aspetto del nucleo. Anche la proporzione numerica tra le cellule a protoplasma più chiaro e come vacuolizzato, e le cellule a protoplasma più granuloso e più intensamente colorato, si mantiene presso a poco la stessa, come nelle capsule normali. Solo in casi isolati, in cui gli animali hanno sopravvissuto per un tempo molto lungo, le cellule corticali appaiono alquanto più piccole delle normali; ma il loro protoplasma è ugualmente granuloso, il nucleo non è sensibilmente diminuito di volume, conserva normali la forma e la reazione alle sostanze coloranti. Non può quindi con sicurezza affermarsi, che si tratti in questi casi di vera atrofia cellulare, sia perchè queste alterazioni non sono costanti, sia perchè è difficile escludere che la minore grandezza delle cellule, quando esiste, stia in rapporto con condizioni fisiologiche individuali. o dipenda da compressione esercitata dal connettivo pericapsulare e interstiziale ispessito, come diremo fra poco.

Le alterazioni della sostanza corticale vere e proprie sono quelle secondarie ai disordini circolatori, cui abbiamo più su accennato. Esse vanno da un assottigliamento delle trabecole cellulari, compresse dai vasi ectasici, a una fusione dei contorni delle singole cellule, e nei casi in cui esistono lacerazioni vasali con spandimenti emorragici, arrivano alla necrosi e scomparsa completa d'intere trabecole. In genere queste alterazioni prevalgono nella zona fascicolata e reticolata, mentre la zona glomerulare rimane quasi affatto intatta. Ma queste lesioni, come si vede, non hanno nulla che vedere con quelle riscontrate nella sostanza midollare: qui, nel periodo in cui le alterazioni stesse si osservano, non esiste più la iperemia della glandola, caratteristica del 1° periodo; anzi i vasi appaiono più ristretti del normale e il contenuto sanguigno è più scarso.

Le alterazioni del connettivo consistono in un ispessimento della capsula fibrosa dell' organo, e nei casi in cui gli animali sopravvissero più a lungo, anche in una sclerosi interstiziale della glandola, sclerosi corticale e midollare. Nella sostanza corticale, si nota un leggero aumento del connettivo fibroso, che costituisce, allo stato normale, quei setti esilissimi interposti, in forma di raggi, tra le singole trabecole cellulari; per questo aumento i limiti di ciascuna di queste trabecole sono molto più evidenti, e il numero dei corpuscoli connettivali fusiformi disseminati nei setti stessi appare aumentato. Nella sostanza midollare spicca, molto meglio che nella glandola normale, il reticolo di connettivo, che circoscrive le maglie, occupate dai gruppi e cordoni di cellule. Infine la sclerosi invade anche le pareti delle vene e delle arterie della sostanza midollare, reperto avuto anche come vedemmo, dal Trambusti, nei reni d' animali operati d' estirpazione del plesso celiaco.

Non ho usati metodi speciali di tecnica per lo studio di eventuali alterazioni delle cellule gangliari nervose esistenti, sia nella porzione midollare delle capsule, sia nei gangli pericapsulari. Per quanto concerne le prime, non potrei affermare nulla di sicuro, data la relativa scarsezza di tali cellule nervose, per cui non è facile riscontrarne contemporaneamente e nei preparati di glandola malata e in quelli della glandola illesa dell' altro lato, come sarebbe necessario per istituire un giusto confronto. Per le cellule dei gangli mi è parso che in qualche caso, in cui la glandola era atrofica, anch' esse presentassero un protoplasma più omogeneo e un nucleo più piccolo, a contorno irregolare e diffusamente colorato, non vescicoloso e con un grosso nucleolo, come nelle cellule simpatiche normali. Non mi è stato neppure possibile constatare nè la degenerazione ialina, nè la così detta degenerazione glicogenica nelle capsule malate.

Riassumendo, le lesioni delle capsule surrenali consecutive alla resezione dello splancnico e del plesso celiaco, possono riferirsi a due distinti periodi: uno, che va dal momento dell'operazione ad un' epoca variabile da una a 2 settimane circa: in esso l'alterazione più costante è l'iperemia della glandola, a cui in via secondaria, possono accompagnarsi edema e infiltrazioni emorragiche per lacerazioni di capillari. Il secondo periodo comincia circa 2-3 mesi dall' atto oparatorio ed è caratterizzato dall' atrofia progressiva della glandola, più manifesta nella sostanza midollare che nella corticale; nella sostanza midollare le alterazioni cellulari sono evidenti, assai poco nella sostanza corticale, soprattutto nello strato glomerulare, che è sempre il meno interessato nelle alterazioni della glandola. L' atrofia si accompagna a sclerosi periferica e centrale, e ad ispessimento delle pareti dei vasi.

Conclusioni e considerazioni generali sui rapporti delle capsule surrenali col sistema nervoso.

Se ora tentiamo di valutare il significato di questi risultati, vediamo che essi ci offrono campo alla discussione di questioni molto interessanti. E anzitutto, appare manifesta una influenza trofica sulle capsule surrenali da parte del sistema nervoso. Questa influenza non si manifesta con disturbi obbiettivi funzionali, o perchè, come oggi generalmente si crede, una capsula può, ipertrofizzandosi, compensare la funzioue dell' altra, privata dei suoi legami nervosi, o perchè, nei casi in cui entrambe le capsule principali sono sottratte all' influenza nervosa, quella stessa funzione vicariante è assunta dalle numerose glandole soprarenali accessorie, e forse anche dai così detti organi cromaffini, di cui c' intratterremo più tardi. Del resto io dichiaro di nuovo, che non mi son potuto occupare di proposito dei disturbi funzionali degli animali su cui ho sperimentato; ma certo nulla in essi ha mai ricordato qualcuno dei fenomeni più salienti, componenti la sindrome che i fisiologi attribuiscono alla soppressione delle capsule surrenali. Dove l' influenza trofica del sistema nervoso sulle capsule si rileva, è nelle alterazioni istologiche, da noi sopra descritte. Le alterazioni circolatorie non hanno nulla di caratteristico :si sa comunemente che lo splancnico conduce i vasocostrittori dei visceri addominali, onde non fa meraviglia che la sua recisione produca dilatazione dei vasi anche nelle capsule surrenali. Del resto, a questo avevano già accennato, negli esperimenti di estirpazione del plesso celiaco, Lowin e Boer, Marassino ecc., come abbiamo sopra veduto. Questa vasodilatazione può spingersi fino alla lacerazione delle delicate pareti dei capillari delle capsule, donde le emorragie da noi riscontrate, con le lesioni secondarie del parenchima glandolare.

Resta così meglio dimostrato, che i vasocostrittori delle capsule decorrono nello splancnico, concetto già emesso, come vedemmo, da Biedl, ma soltanto in via d' ipotesi, laddove lo stesso Biedl aveva dimostrato, in modo esauriente, che lo splancnico conduce anche i nervi vasodilatatori delle capsule. Le ricerche recentissime di Laignel e Hallion (44), eseguite col metodo pletismografico, conducono, pei vasocostrittori, allo stesso risultato. Ma le presenti ricerche sembrami autorizzino ad ammettere che lo stesso nervo, con le sue diramazioni nel plesso celiaco e nei gangli di questo, porta anche i nervi secretori alle capsule. L' esistenza di questi risulta dall' atrofia che le glandole subiscono, in seguito alla soppressione dei nervi. Ora, poichè le alterazioni vasomotorie non sono durevoli, e spariscono dopo un tempo breve, mentre la detta atrofia compare assai più tardi e indipendentemente dalle alterazioni vasomotorie stesse, si è costretti ad ammettere che il fenomeno sia legato all' esistenza di speciali nervi regolatori del tro-

fismo delle cellule glandolari, indipendentemente dai nervi che ne governano il tono vasale, cioè l'afflusso di sangue alla glandola. Ma nervi trofici di elementi glandolari non possono essere che nervi secretori: nel nervo splancnico dunque e nel plesso celiaco devono esistere, insieme coi nervi vasodilatatori e vasocostrittori, anche i nervi secretori delle capsule surrenali. Ma qui ci si presenta subito un altro problema a risolvere; perchè l'atrofia é maggiore nella sostanza midollare che nella corticale, e perchè nella 1ª le alterazioni sono molto più gravi che nella 2ª? E così noi entriamo nel difficile argomento del significato e della natura delle cellule corticali e midollari. È giusto infatti che, prima di ammettere l'esistenza di nervi secretori di queste cellule, noi cerchiamo di risolvere affermativamente la quistione, se esse siano o no cellule secretrici, escludendo la natura nervosa delle cellule midollari, che potrebbe forse, per qualche sostenitore di questa, spiegare le prevalenti alterazioni delle cellule midollari da noi riscontrate. Ora questa questione, non ostante una serie numerosa di lavori sull'argomento, è oggi tutt'altro che definita. Si è cercato di risolverla da una parte colle ricerche embriologiche e anatomo-comparate, dall'altra con ricerche fisiologiche. Gli studi sullo sviluppo della sostanza corticale e midollare hanno condotto alla conclusione quasi concorde che queste due sostanze hanno un'origine differente. Solo pochi autori (Mihalcowis (45). Janosik (46), Valenti (47), fanno derivare la sostanza midollare dal medesimo abbozzo dell'epitelio celomatico che dà origine alla corticale; e anche Gottschau (48). il quale sostiene invece l'origine mesenchimale della sostanza corticale, fa derivare le cellule midollari da differenziazione delle corticali. La maggior parte degli embriologi al contrario consente oggidì che la sostanza midollare derivi dai medesimi abbozzi dei gangli simpatici: a questo portano i risultati delle ricerche fatte su tutte le classi di vertebrati, da Balfour (49) Van Wyhe (50), C. Rabl (51), Diamare sugli Elasmobranchi; Braun (52), Weldon (53). Hoffmann (54). sui rettili; Fusari (55), H. Rabl (56) sugli uccelli; Kolliker, Mitsukuri (57), Inaba (58), Fusari, Kohn (59) Wiesel (60) sui mammiferi.

La sostanza corticale deriverebbe per alcuni autori (Balfour, Braun, von Brunn (61), Minot, Mitsukuri), da cellule del mesenchima che si sviluppano nella parte anteriore del mesonefro, sul tragitto delle vene, cava inferiore e cardinale. Ma questa dottrina dell'origine mesenchimale della sostanza corticale è oggi quasi affatto abbandonata, e si ammette che il suo punto d'origine sia l'epitelio celomatico. Secondo Fusari (loc. cit.) l'epitelio peritoneale che si estende dal limite interno dei reni primitivi alla radice del mesenterio, in corrispondenza del 3° medio del corpo di Wolf, proliferando, forma delle gemme o cordoni, i quali si dirigono dorsalmente, e penetrano nel mesenchima che sta ventralmente alle vene cardinali e all'aorta. Ivi una parte dei cordoni, quelli cioè che corrispondono ai rigonfiamenti genitali. formano i così detti cordoni segmentali o sessuali o midollari: essi restano divisi, mediante alcune vene che si sviluppano al lato dor-

sale, dall' altra porzione di cordoni o lobuli epiteliali aventi la stessa origine, e che, unitamente ai bottoni epiteliali che si formano anteriormente e ad altri che si formano internamente alla ghiandola genitale, costituiscono la parte corticale delle capsule surrenali. D' altra parte, dalle sezioni ventrali degli abbozzi dei cordoni limitrofi del simpatico, situati dorsalmente alle vene cardinali, sui lati e sulla linea della parete dorsale dell' aorta, si staccano prolungamenti cellulari, che dirigendosi ventralmente, vanno a raggiungere i cordoni epiteliali anzidetti, costituendo così la porzione midollare delle capsule. Data questa origine delle cellule midollari dagli stessi abbozzi dei gangli del plesso solare, parecchi autori pensarono che queste cellule fossero di natura nervosa. Il Fusari (loc. cit.) ad esempio, appoggiava questo concetto, oltre che sulle ragioni embriologiche, anche sul fatto che quasi tutti i nervi delle capsule terminano nella sostanza midollare, e inoltre sullo speciale comportamento delle fibre nervose terminali rispetto alla cellule midollarï, da lui trovato colla reazione nera di Golgi: cioè un comportamento molto simile a quello delle fibre spirali rispetto alle cellule gangliari simpatiche degli anfibi, oppure a quello delle fibre nervose che vanno a metter capo ai nidi cellulari di Mayer, secondo la descrizione datane da Smirnov (69). Ed eccoci così costretti ad accennare di volo a queste singolari formazioni che Leydig (62) pel primo vide nei gangli simpatici degli anfibi, e dopo di lui Sigm. Mayer (63) studiò pure negli anfibi, dando loro il nome di nidi di cellule o nidi di nuclei, « Zellennester » « Kernnester ».

Ora oggidì lo studio di queste formazioni non si può scindere da quello delle capsule surrenali, e sopratutto della sostanza midollare. Infatti le ultime ricerche tendono ad ammettere che nidi di Mayer e cellule midollari delle capsule surrenali non sono che una cosa sola: concetto già espresso chiaramente fin dal 1897 dal Giacomini (64), riguardo ai nidi cellulari degli anfibi. Gli elementi dei Zellennester, oltre a presentare, come questo A. ha di nuovo sostenuto in una bellissima e recentissima memoria (3), tutti i caratteri morfologici delle cellule midollari delle capsule surrenali, più un certo numero di cellule gangliari simpatiche, presentano anche, come le cellule midollari, la caratteristica reazione all' acido cromico e suoi sali, per cui Kohn (65), diè loro, non è molto, il nome di cellule cromaffine del simpatico (cellule della sostanza midollare delle capsule surrenali). Esiste dunque in tutti i vertebrati, dai Petromizonti all' uomo, un tessuto speciale, il tessuto cromaffine, sotto il qual termine possiamo d' ora innanzi comprendere, seguendo il Giacomini, sia la sostanza midollare delle capsule surrenali dei vertebrati superiori sia le formazioni ad essa analoghe, esistenti nei vertebrati inferiori (organi sopra renali degli Elasmobranchi); sia infine le cellule cromaffine del simpatico- costituenti nei Petromizonti un tessuto diffuso dalla testa alla coda, e annesso al sistema delle vene cardinali (Giacomini); negli anfibi nidi di cellule, annesse ai gangli e tronchi simpatici o alla parete delle vene e arterie viscerali (Giacomini); nei rettili nidi di cellule inclusi nei gangli simpatici addo-

minali vicini alla capsula (Leydig, Braun), ovvero addossati e inclusi nella parete delle vene capsularï, renali efferenti, e della porzione caudale della vena cava (Giacomini); negli uccelli cellule cromaffine sparse nei gangli simpatici pericapsulari o sottocapsulari (Rabl); e infine nei mammiferi, compreso l' uomo, cellule sparse tanto nel cordone limitrofo, quanto nei gangli e nervi del simpatico di tutte le regioni, collo, torace e addome (Kose (67); al tessuto cromaffine appartengono pure, come ha dimostrato recentemente Kohn la così detta glandula carotica, e secondo Zuckerkandl (68) gli organi accessori del simpatico, da lui scoperti nell' uomo.

Ammessa l' identità delle cellule cromaffine del simpatico e delle cellule della sostanza midollare delle capsule, e la loro comune origine dagli stessi abbozzi del simpatico, si è venuti a sostenere che tanto le une quanto le altre non sono che speciali cellule nervose. Così ammette il Kohn, che nega alle cellule cromaffine la proprietà di elementi epiteliali secernenti, ritenendole una varietà di cellule nervose simpatiche, per cui egli ha proposto ultimamente il nome di paragangli. Anche Smirnow (69) e H. Rabl ammettono che gli elementi dei nidi cellulari siano cellule nervose rimaste ad uno stadio giovanile, e il primo si fonda sui rapporti, da lui descritti, delle fibre nervose che penetrano nei nidi cellulari colle cellule di questi, rapporti paragonati, come abbiamo sopra detto, da Fusari, con quanto egli aveva trovato nella sostanza midollare dei mammiferi. Se non che, come hanno ben dimostrato Dogiel, Kölllker, Giacomini, il reticolo nervoso che circonda le cellule midollari, inviando filuzzi tra i singoli elementi, somiglia molto più al modo di terminare dei nervi in un lobulo glandolare.

Si è anche portata in appoggio della natura nervosa delle cellule midollari, l' esistenza di certi prolungamenti che talora si staccano dal loro citoplasma, offrendo qualche somiglianza colle cellule gangliari. Ma, se pure questi prolungamenti non sono artificiali, come ci sembra probabile, la maggior parte delle cellule, come noi vedemmo trattando della struttura normale delle capsule, sono nettamente cilindriche e disposte in lunghe serie o palizzate attorno ai vasi venosi, come un vero epitelio cilindrico. In generale oggi prevale l' opinione che le cellule midollari siano vere cellule epiteliali secernenti: nè questo contrasta colla loro origine dagli stessi abbozzi dei gangli simpatici: sono, come si esprime il Diamare, cellule epiteliali di origine neurale, che invece di evolvere completamente verso la forma e la funzione di cellule ganglionari, si sono fermate nello sviluppo, onde « la forma anatomica e la funzione speciale sono più prossime alla forma anatomica originaria (epiteliale) ed al suo tipo funzionale » Il Diamare però non ammette che nelle cellule midollari sian dimostrabili speciali prodotti metaplasmatici, pur ritenendole cellule endocrine. Ma una altra serie di autori hanno riscontrato veri e propri granuli di secrezione dentro le cellule, e basterà ricordare, come le più recenti, le ricerche sulle capsule degli anfibi fatte dal Giacomini, e quelle sui mammiferi dal Bonnamour (70). Per conto mio, posso con sicurezza

affermare la esistenza di granulazioni nelle cellule midollari, ed escludere che si tratti di granuli prodotti artificialmente per azione dei liquidi fissatori. Ho potuto anche confermare, come già più su accennai, la esistenza di quelle speciali masse granulose o ialine, che da parecchi autori (Manasse (71), Carlier (72), Pfaundler (73), Giacomini, Auld ecc.) sono state segnalate nei vasi della sostanza midollare, e interpretabili quindi come derivanti direttamentte dalla secrezione olocrina o merocrina (74) di queste cellule, che verserebbero i loro prodotti metaplasmatici nelle vene, sulla cui parete sono ordinate a mò d'epitelio. Nelle mie ricerche io non ho potuto tener gran conto dell' abbondanza maggiore o minore di queste masse nelle capsule normali e rispettivamente in quelle sottratte all'influenza dei nervi: perchè non sempre si riesce a trovarle anche nelle capsule di animali perfettamente normali, e sulla presenza loro influiscono probabilmente parecchie circostanze, come la velocità della corrente sanguigna al momento dell'uccisione dell' animale, e l' asportazione delle capsule, e il vuotarsi più o meno completo del sangue di queste fuori dai vasi, durante l' asportazione. Non pare però che siano soltanto le vene che funzionano da vie di escrezione dei prodotti delle cellule midollari: infatti non sempre le cellule midollari son separate dal lume vasale per una sottile lamina endoteliale: talvolta si vedono delle cellule ordinate a palizzata attorno alla parete spessa di grosse vene, col nucleo ricacciato dal lato opposto a quello che guarda il lume vasale. In questo caso, non potendosi comprendere come il secreto possa passare attraverso la parete del vaso è più ragionevole ammettere che le cellule versino i loro prodotti in spazi linfatici perivascolari: per Stilling (79) sono i linfatici, e non i vasi sanguigni, che asportano il secreto delle capsule surrenali. In favore della dottrina della funzione secretoria delle cellule midollari, oltre tutte queste prove morfologiche, si possono addurre anche gli esperimenti fisiologici, dimostranti che la speciale sostanza contenuta nell' estratto di capsule surrenali, che agisce sul cuore e sulle arterie, è un prodotto delle cellule cromaffine, come ha dimostrato lo stesso Kohn: e che questa sostanza stessa si trova pure nel sangue delle vene surrenali, come hanno dimostrato Cybulski, Langlois (75), Biedl, e contro l' opinione di Lawandowski, anche le recenti esperienze di Camus e Langlois. Per quanto riguarda la funzione secretoria delle cellule corticali, questa è molto meno discussa. Pare che le cellule corticali fabbrichino in tutti i vertebrati un grasso speciale, differente per alcune reazioni dal comune adipe (secondo H. Rabl si discioglierebbe in cloroformio e olio di bergamotto, dopo l'azione dell' acido osmico, mentre il comune grasso non si scioglie più): trattasi probabilmente di lecitina (Alexander (76), Lubarsch (77), P. Mulon (74). Ma oltre a questa sostanza, è probabile che le cellule corticali fabbrichino anche altri materiali metaplasmatici (Guyesse, Bonnamour, Giacomini).

Ora che abbiamo passato in rassegna lo stato attuale delle nostre conoscenze sul significato fisiologico e sulla natura morfologica delle cellule midollari e cor-

ticali delle capsule, riuscirà più agevole la interpretazione dei risultati delle mie ricerche. Infatti si comprende perchè la sostanza midollare, data la genesi e natura speciale degli elementi di cui essa risulta, e la loro estrema importanza funzionale, sia la parte più strettamente connessa col sistema nervoso, e quindi quella che deve risentire maggiormente lo effetto della soppressione dei rapporti col detto sistema. Questo avviene non perchè le cellule stesse siano anch' esse speciali cellule nervose, ma perchè deve esistere probabilmente un meccanismo regolatore della funzione secretrice di esse, tale che il loro principio, così meravigliosamente attivo, e la cui natura chimica è ancora incerta (pirocatechina per Vulpian e Muhlmann; idrodioxipiridina per O. v. Furth; epinefrina di Abel), e la cui deputazione fisiologica è quella di mantenere, per quanto almeno finora sappiamo, elevato il tono del cuore e delle arterie, si secerna in quantità nè troppo grande nè troppo scarsa, ma esattamente corrispondente ai bisogni dell'organismo. Ora, dalle mie ricerche pare possa presumersi, che questo meccanismo nervoso si esplichi per la via degli splancnici e del plesso solare, dove abbiam visto decorrere e i nervi vasodilatatori e i vasocostrittori e i secretori delle capsule. Secondo quanto pensa il mio maestro, prof. Bignami, si può supporre che le capsule surrenali abbiano in sè stesse una specie di autogoverno della propria funzione, che è quella poi di regolare la pressione sanguigna. Se ammettiamo, per esempio, che una causa qualsiasi produca, in un dato momento, un abbassamento della tensione arteriosa, per una vasodilatazione estesa a tutto il territorio vascolare dei visceri addominali, posto sotto il dominio degli splacnici, possiam credere che, alla eccitazione dei vasodilatatori, si accompagni quella dei nervi secretori delle capsule surrenali, decorrenti negli splancnici stessi, allo stesso modo che, nella glandola sottomascellare, per stimolazione della corda del timpano, l'eccitazione dei vasodilatatori va di pari passo con quella dei secretori, che decorrono nella corda stessa. Ma allora le cellule midollari, su cui principalmente i detti nervi hanno influenza, entrano in maggiore attività secretrice: il loro secreto passa nel sangue, e spiega la sua azione vasocostrittrice che tende a rialzare la pressione sanguigna. Però questa iperattività funzionale non è illimitata, perchè il principio attivo delle cellule midollari agendo da vasocostrittore anche sui vasi di queste, come dimostrò il Biedl, inibisce, per la via degli splancnici, la funzione capsulare, e così l'autoregolazione si compie. Se mi fosse permesso di esprimere questa ipotesi con un paragone, direi che le capsule surrenali, per la loro porzione midollare, agiscono, rispetto alla pressione sanguigna come i termo-regolatori dei nostri laboratori, rispetto alla temperatura. Come in questi apparecchi la colonna di mercurio, sollevandosi quando la temperatura tende ad elevarsi troppo, restringe l'orifizio per cui entra il gas che va ad alimentare la fiammella, producendo l'abbassamento della temperatura; così il principio attivo surrenale, quando la tensione oltrepassa un certo grado, per troppo forte vasocostrizione, da sè medesimo limita l'afflusso di sangue alla capsula e l'ingresso in circolo di nuovo principio attivo, finchè la

tensione sanguigna, abbassandosi, ritorni all' equilibrio normale. Questa è probabilmente la funzione della sostanza midollare delle capsule surrenali: è dessa dunque la parte più importante di tutta la glandola, e a questo concetto conducono tutte le ricerche odierne, con cui concordano anche i miei risultati.

Quale sarà la funzione della sostanza corticale?

Esistono una serie di fatti, constatati da autori antichi e recenti, per cui si sarebbe tentati ad ammettere un rapporto della sostanza corticale delle capsule colle funzioni genitali.

È noto come Haller, e al principio del secolo scorso specialmente il Mekel, sostenessero questa opinione.

Mekel trovò un notevole ingrossamento delle capsule, specialmente nelle cavie. in casi in cui era molto sviluppato anche l'apparato genitale; e d'altra parte osservò più volte la contemporanea mancanza sia degli organi della generazione che delle capsule. Notò anche che negli anfibi, all'epoca della fregola, le ghiandole surrenali erano ingrossate. Corse molto tempo perchè queste vedute sui rapporti delle capsule col sistema genitale, tornassero a galla. Il Creighton (78) nel 1878 cercò di far rilevare una analogia di struttura tra la sostanza corticale delle capsule e la zona dei follicoli dell'ovaio, quando questi (non essendo espulso l'ovulo), passano in atrofia e tra la sostanza midollare delle capsule, e la zona vasculosa e i cordoni midollari dell'ovaio. Col fiorire degli studi embriologici sulle capsule, essendosi dimostrata la comune origine dagli stessi tratti dell'epitelio celomatico, sia delle ghiandole sessuali che della porzione corticale delle surrenali, questa ipotesi dei rapporti tra questa sostanza corticale e le funzioni genitali, ha preso una base più solida. Infine esiste tutta una serie di osservazioni, fatte su animali nel periodo riproduttivo, che dimostrano delle modificazioni della sostanza corticale in rapporto a tale periodo di maggiore attività sessuale. Così Stilling (79), nelle capsule surrenali di rane uccise durante l'estate, rinvenne particolari cellule granulose, fortemente colorabili dall' eosina, alle quali dette il nome di cellule estive « Sommerzellen » Esse risiedono nelle parti periferiche degli otricoli corticali; scompaiono in autunno. Questi cambiamenti coincidono quasi coll'epoca dell'accoppiamento, e si tratta forse, secondo l'A., d'una relazione funzionale delle capsule surrenali cogli organi genitali. Consimili periodici cambiamenti sono stati da Stilling constatati nelle capsule di coniglio. Anche il Giacomini (l. cit.) ha confermato nella Rana temporaria, l'esistenza di queste Sommerzellen, come pure ha notato un notevoie numero di mitosi nella sostanza corticale di capsule d'individui adulti, sessualmente maturi, di Salamandra maculosa, e ch'egli mette in rapporto colla buona stagione e colla funzione riproduttiva. Infine recentemente il Guyesse e il Mulon hanno constatato, nelle cavie gravide, un aumento notevole delle granulazioni soprattutto della zona spongiosa, come io stesso ho potuto confermare nel coniglio gravido. Ora, essendo quasi assodato che queste granulazioni delle cellule corticali risultano di lecitina, e siccome d'altra parte conosciamo

esser questo uno degli elementi chimici principali dell'ovo e dello sperma, anche ragioni d'ordine chimico, oltre quelle d'ordine embriologico e fisiologico, non ci fanno parere azzardata la opinione, che la sostanza corticale delle capsule surrenali abbia anche essa, come la midollare, una funzione secretoria specifica (lecitinogenica?) forse in connessione coi fenomeni della vita riproduttiva.

Ammessa la esistenza di un meccanismo regolatore delle funzioni delle capsule surrenali, quale noi abbiamo cercato di figurarcelo, sorge naturale l'idea che una lesione, la quale colpisca questi ordegni nervosi, sia nel loro decorso periferico che nei loro centri d'origine, possa produrre quella medesima sindrome fenomenica, che finora dai fisiologi si è attribuita alla soppressione funzionale delle glandole soprarenali. Questo concetto, che le malattie ritenute finora come malattie primarie delle glandole, provviste d'una secrezione interna, possano spiegarsi meglio ammettendo una lesione primaria dei loro nervi secretori, non è nuovo. Passando di volo sugli studi fatti sui nervi glicosecretori del fegato, e su quelli del pancreas, nei quali nervi ora da molti si cerca di localizzare il disturbo primitivo che conduce al diabete, ricorderò, come più recenti e più analoghe alle mie ricerche, quelle fatte dal Katzenstein (80) sui nervi secretori della tiroide. Egli, sezionando nei cani i due laringei e il vago, credette di notare delle modificazioni secretorie nella glandola, distinte in due stadi: in un 1° stadio. che va fino al 77 giorno, si ha aumento di secrezione di sostanza colloide entro i follicoli, di guisa che questi si presentano enormemente ingranditi; in un 2° stadio, che egli ha seguito fino alla 122ª giornata, si ha riassorbimento della sostanza colloide, cessazione di ogni funzione secretrice, formazione di cavità risultanti dalla fusione di più follicoli, degenerazione della maggior parte degfi elementi, aggruppamento dei rimanenti in ammassi che sporgono nelle cavità follicolari a guisa di villi intestinali. Il Katzenstein paragona questo fatto a quanto avviene nella glandola sottomascellare in seguito al taglio dei nervi, secondo le osservazioni di Heidenhain: il 1° stadio corrisponderebbe alla secrezione paralitica, il 2° alla fase degenerativa, solo la durata dei due stadi sarebbe diversa nei due casi. Queste esperienze del Katzenstein paiono giustificare l'ipotesi affacciata recentemente dal Ionnesco, che, per spiegare la patogenesi del morbo di Basedow, ricorre all'esistenza di fibre eccitosecretrici della tiroide. Se non che esperienze di controllo istituite dal Biagi (81) non hanno confermato i risultati del Katzenstein. Potrà, ancheper la malattia di Addison, affacciarsi, come fa il Neusser, l'ipotesi, che essa possa dipendere da una malattia primitiva del simpatico, che regola la secrezione delle cellule midollari, e forse, io penso anche di tutte le cellule cromaffine? Nella letteratura medica, come abbiamo detto al principio, non esiste

che un solo caso osservato dal von Iurgens, d' un morbo di Addison in cui all'autopsia, si riscontrò un aneurisma dell' aorta addominale, che comprimeva lo splancnico e aveva dato atrofia della capsula surrenale corrispondente. D' altra parte abbiamo pure citato l' osservazione di Marchand, che in un caso di estesa alterazione del simpatico, estendentesi dai gangli cervicali ai celiaci, trovò alterata tutta la sostanza midollare delle capsule, mentre la corticale era in molti punti intatta.

Questi due casi, che coincidono perfettamente coi risultati delle mie ricerche, potranno forse giustificare l' ipotesi anzidetta; tanto più che le recentissime esperienze fisiologiche sui risultati negativi dell'ablazione delle capsule (V. Marenghi l. cit.), messe in rapporto colle omologie e analogie trovate tra la sostanza midollare e le cellule cromaffine del simpatico, così largamente diffuse nell' organismo, e colla dimostrazione data della derivazione, appunto da questi tessuti cromaffini in genere, di quel principio attivo che fino a poco tempo fa ritenevasi specifico delle capsule surrenali, tutti questi fatti, dico, ci rendono più proclivi ad ammettere che una sindrome grave addisoniana possa scaturire solo da una lesione diffusa a tutto il sistema simpatico, con cui quel tessuto cromaffine è in così intimi rapporti di dipendenza: mentre, quando son colpite solo le capsule surrenali, o meglio la sostanza midollare di esse, la funzione di questa potrà forse essere in parte compensata dalle numerose cellule cromaffine, che ancora rimangono intatte (*).

Prima di finire, sento il dovere di rendere pubbliche grazie al mio maestro, prof. A. Bignami, che mi fu largo d'aiuti e di consigli nella elaborazione del presente lavoro.

(*) Quasi nel tempo stesso ch' io scrivevo queste conclusioni, e concepivo la sindrome addisoniana, dal punto di vista patogenetico, come uua malattia diffusa del tessuto cromaffine, M. Wiesel, nella seduta della Società di medicina interna di Vienna del 4 giugno 1903, riferiva che in 5 casi di malattia di Addison, da lui studiati, ha constatato l'assenza completa delle cellule cromaffine, con integrità delle capsule surrenali e delle glandole surrenali accessorie. Basandosi su questi fatti, il Wiesel crede, che la malattia di Addison possa esser considerata come un'affezione primitiva del sistema cromaffine. Le alterazioni delle altre parti del simpatico. come quelle della sostanza corticale delle capsule surrenali, sarebbero secondarie. La soppressione funzionale delle cellule cromaffine esplicherebbe bene certi sintomi della malattia di Addison, particolarmente l'astenia e l'adinamia. secernendo le celluie cromaffine una sostanza eccitante delle fibre muscolari liscie e delle fibre nervose. Spiegasi pure con questa ipotesi perchè non si è finora riusciti a riprodurre sperimentalmente la malattia di Addison, colla distruzione delle capsule surrenali, poichè, se così si sopprimono un gran numero di cellule cromaffine (sostanza midollare), ne restano forse ancora abbastanza, disseminate nel sistema simpatico, che possono supplire quelle distrutte.

Bibliografia

(1) Addison. *On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules.* London, 1856.

(2) Marenghi G. *Esportazione delle capsule surrenali in alcuni mammiferi;* in: Istit. Lombardo Sc. Seduta 23 marzo 1903.

(3) Giacomini E. *Sopra la fine struttura delle capsule surreaali degli anfibi e sopra i nidi cellulari del simpatico di questi Vertebrati.* Siena, 1902.

(4) Diamare V. *Sulla costituzione dei gangli linfatici negli Elasmobranchi e sulla morfologia dei nidi cellulari del simpatico in gencrale;* in: Anat. Anzeig. Bd. 20, 1902.

(5) Cit. nel Traité de Médec. di Charcot et Bouchard, Vol. V, nel capitolo: Sulla patogenesi del morbo di Addison.

(6) Tizzoni. *Ueber die Wirkung der Extirpation der Nebennieren auf Kaninchen;* in: Ziegler's Beitr. 1890.

(7) Boccardi. Resoconto Accad. di Napoli, aprile 1897.

(8) Frisco B. *Le capsule surrenali nei loro rapporti col ricambio materiale e coll' immunitá naturale dell'organismo;* in: Giorn. Intern. Sc. Med. N. 7, 1897.

(9) Ettlinger et Nageotte. *Lésions des cellules du systéme nerveux central dans l'intoxication addisonienne expérimentale;* in: C. R. Soc. Biol., N. 31, Paris, 1895.

(10) Fabozzi S. *Alterazioni del ricambio materiale ed istologiche nell' ablazione delle capsule surrenali;* in: Giorn. Intern. Sc. Med. N. 7, 1897.

(11) Fusari R. *Sulla terminazione delle fibre nervose nelle capsule surrenali dei Mammiferi;* in: Arch. Ital. Biol., Th. 16, 1892.

(12) Dogiel A. S. *Die Nervendigungen in den Nebennieren der Säugethiere;* in: Arch. Anat., Bd. 44, p. 15-25, 1894.

(13) Kölliker. *Ueber die Nerven der Nebennieren;* in: Verh Ges. d. Naturf. Aertze, 66 Vers. 2, 1895.

(14) Giacomini E. *Sulle terminazioni nervose nelle capsule surrenali degli uccelli;* in: Proc. Verb. Accad. Fisiocrit. Siena, 1897.

(15) Biedl von A. *Vorläufige Mittheil. über die Wirkung der Nebennierenextrakt.* Wien. Klin. Wochenschr., 1896.

Id. cit. da Neusser. *Die Erkrangungen der Nebenniere;* in: Nothnagel's specielle Pathol. u. Therap. Bd. 18, 3 Theil., p. 79.

Id. *Beiträge zur Physiologie der Nebenniere;* in: Pfiüger's Arch. Bd. 67, S. 443, 1897.

(16) Dreyer G. P. *On secretory nerves of the suprarenal capsules;* in: Americ. Journ. of Physiol.

(17) Neusser. *Die Erkrangungen der Nebenniere;* in: Specielle Pathologie u. Therapie von Nothnagel. Bd. 18, 3 Theil, S. 79.

(18) Marchand. *Ueber eine eigenthumliche Erkrangung des Sympath., der Nebenniere u. der peripherischen Nerven;* in: Virch. Arch. Bd. 1, 1880.

(19) Somer R. *Ueber ein eigenthumlich. Verhaltn. der Nebenniere bei Hemicephalic und Aplasie der Nebenniere;* in: Virch. Arch., 95, 1884.

(20) Weigerth C. *Hemicephalie und Aplasie der Nebenniere;* in: Virch. Arch., 100-103.

(21) Lustig. *Effetti dell'estirpazione del plesso celiaco;* in: Arch. Sc. Med., 1889.

(22) Boinet M. *Recherches expérimentales sur la pathologie de la maladie d'Addison.* II. Congrès français de Médec. Interne, tenu à Bordeaux. 1895.

(23) Foà P. *Contribuzione anatomica e sperimentale alla patologia delle capsule surrenali;* in: Arch. Sc. Med., N. 4, 1900.

(24) Pincus. *Experimenta de vi nervi vagi et sympathici ad vasa, secretionem, nutritionem tractus intestinalis et renum;* in: Dissert. Breslau, 1856.

(25) Schiff M. *Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber und der Einfluss der Nervensystems auf die Erzeugung des Diabetes.* Drittes Fragment.

(26) Bonome A. *Sulla patologia dei plessi nervosi dell'intestino;* in: Arch. Sc. Med. 1890, Vol. 14, N. 17.

(27) Id. in: Ricerche di Biologia, pubblicate pel XXV anniversario di P. Albertoni a Bologna, 1901.

(28) Trambusti. *Beitrag zur Kenntniss der glykogenen und hyalinen Metamorphose in Folge von Extirpation des Plexus coeliacus;* in: Centralbl. f. alg. Path. 1892.

(29) Cavazzani. cit. in Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1894, pag. 1229, nell'Art. Trasformazioni del glicogeno nell'organismo.

(30) Chauveau et Kauffmann. *Le pancréas et les centres nerveux régulateurs de la fonction glycémique;* in: Sém. med. 1893, pag. 144.

(31) Morat et Dufour. cit. in una rivista sui Nervi glicosecretori, in: Gazz. degli Osped. e delle Clin. 1894, N. 30.

(32) Cavazzani E. e Manca. cit. in Arch. ital. Biol., Vol. 22, p. 293.

(33) Löwin u. Boer. *Quetschung und Ausrottung der Ganglien coeliac;* in: Deutsche medic. Woch, N. 10, 1894.

(34) Soldaini. *Sulle funzioni del plesso celiaco.* Tesi di laurea. Milano, Vallardi, 1897.

(35) Dalla Vedova R. *Ricerche sperimentali sulla patogenesi dell'ulcera gastrica.* Roma, 1901.

(36) Marassini A. *Dei fenomeni consecutivi all'estirpazione del plesso celiaco;* in: Arch. Sc. Med. 1903, N. 1.

(37) Livon. *Manuel de vivisections.* Paris, 1882, p. 324.

(38) Poll. *Encyklopädie der mikroskopischen Technik.* III Abth. 1903, p. 920.

(39) Wiesel. *Sitzungbericht der Akad. Wissenschaft in Wien.* Abtheil. 3, Bd. 108.

(40) Guyesse. *La capsule surrénale du cobaye;* in: Journ. Anat. u. Phys., 1901.

(41) Mulon P. *Note sur une localisation de la lecytine dans les capsules surrénales du cobaye;* in: C. R. Soc. Biol. 17 Janvier 1903.

(42) Kölliker. *Haudbuch der Histologie.* Ult. ediz. ted. 1903.

(43) Oppenheim R. et Loeper. *Lésions des capsules surrénales dans quelques maladies infectieuses aïgues;* in: Arch. Médec. Expér. 1901, N. 3.

(44) Laignel et Hallion. Comunic. à la Séance de la Société de Biol., 7 février, 1903.

(45) Mihalcowies *Untersuchungen über die Entwicklung des Harn - u. Geschlechtsapparat der Amnioten;* in: Intern. Monatschr. f. Anat. Bd. II. 1885.

(46) Janosik J. *Bemerkungen über die Entwicklung der Nebenniere;* in: Arch. Mikr. Anat. Bd. 22, 1883.

(47) Valenti G. *Sullo sviluppo delle capsule surrenali nel pollo e in alcuni mammiferi;* in: Atti Soc. Tosc, Sc. Nat. Vol. X, Pisa, 1889.

(48) M. Gottschau. *Structur und embrional Entwicklung der Nebennieren bei Säugethieren;* in: Arch. Anat. u. Phys, 1883.

(49) Balfour Z. M. *A Monograph on the development of Elasmobranc Fisher.* London, 1878.

Id. *Ueber die Entwicklung und Morphologie der Suprarenalkörper;* in: Biol. Centralbl. Bd. 1, 1881.

(50) Wijhe V. *Ueber die Mesodermsegmente des Rumpfes und die Entwicklung des Excretionssystem bei Selachier;* in: Arch. Mikr. Anat., Bd. 33, 1889.

(51) Rabl C. *Ueber die Entwicklung des Urogenitalsystems der Selachien;* in: Morphol. Jahrb. Bd. 24, 1896.

(52) Braun M. *Bau und Entwicklung der Nebenniere bei Reptilien;* in: Arbeit. aus dem Zoolog., Zootomischen Institut zu Wurburg, Vol. 5, 1879.

(53) Weldon W. *On the suprarenal Bodies of vertebrata;* in: Q. Journ. Micr. Sc. Vol. 27, T. 11-12, 1885.

(54) Hofbmann C. K. *Ueber Entwicklungsgeschichte der Urogenitalorgane bei den Reptilien;* in: Zeitschr. Wiss. Z. Bd. 48, 1889.

(55) Fusari R. *Contributo allo studio dello sviluppo delle capsule surrenali e del simpatico nel pollo e nei mammiferi;* in: Arch. Sc. Med. Vol. 16, 1892.

(56) Rabl H. *Die Entwicklung und Structur der Nebenniere bei der Vögeln;* in: Arch. Mikr. Anat', Leipzig, 1879.

(57) Mitsukuri K. *On the Development of the suprarenal Bodies in Mammalia;* in; Q. Journ. Micr. Sc. Vol. 22, 1882.

(58) Inaba M. *Note on the Development of the suprarenal Bodies in the Mouse;* in: Journ. Coll. Sc. Japan., Vol. IV, P. I. 1891.

(59) Kohn A. *Ueber den Bau und Entwicklung der sogenannte Carotisdrüse;* in: Arch. Mikr. Anat., Bd. 56, 1900.

(60) Wiesel I. *Ueber die Entwicklung der Nebenniere des Schweines, besonders der Marksubstanz;* in: Anat. Helf 1, Bd. 16, pag. 115-150, T. 7-11, 1901.

(61) Von Brunn A. *Ein Beitrag zur Kenntniss des feineren Baues und der Entwicklung der Nebenniere;* in: Arch. Mikr. Anat., Vol. 8, 1872.

(62) Leydig Fr. *Anatomisch histologische Untersuchungen über Fische und Reptilien.* Berlin, 1853.

(63) Mayer Sigm. *Beobachtungen und Reflexionen über den Bau und die Verrichtung des sympatisch-Nervensystems;* in: Sitz. Ber. Mat. Nat. Akad. Wiss. Bd. 66, Abth., 3, 1872.

(64) Giacomini E. *Sopra la fine struttura delle capsule surrenali degli anfibi.* Estr. dai Proc. verb della R. Accad. dei Fisiocr. Siena, Adun. 30 giugno 1897.

(65) Kohn A. *Ueber die Nebenniere;* in: Prager Medic. Wochenschr. 23 Bd., pag. 195-195, 1898.

(66) Stilling H. *Die chromophilen Zellen und Körperchen des Sympathicus;* in: Anat. Anzeiger, Bd. 15, 1889.

(67) Kose W. *Ueber das Workommen « chromaffiner Zellen » in Sympathicus des Menschen und der Säugethiere;* in: Sitz. Ber. Nat. Ver. 1898, N. 6.

(68) Zuckerkandl E. *Ueber Nebenorgane des Sympathicus in Retroperitonealraum des Menschen;* in: Verh. Anat. Ges. 15 Vers. Bonn, 1901.

(69) Smirnow A. *Die Structur der Nervenzellen in Sympathicus der Amphibien:* in: Arch. Mikr. Anat. Bd. 35, pag. 407-424, 1890.

(70) Bonnamour S. *Récherches histologiques sur la sécrétion des capsules surrénales;* in C. R. Ass. Anat., IV Sess. pag. 54-57, 1902.

(71) Manasse P. *Ueber die Beziehungen der Nebennieren zu den Venen und dem Venösen Kreislauf;* in: Arch. Path. Anat., Bd. 135, pag. 263-276, 1894.

(72) Carlier C. W. *Note on the structur of the supra-renal Body;* in: Anat. Anzeiger, Jarhg. 8, pag. 443-445, 1893.

(73) Pfaundler M. *Zur Anatomie der Nebenniere;* in: Sitz. Ber. Akad. Wien, 101 Bd., pagina 515-553, 1893.

(74) Mulon P. *Excrétion des capsules surrénales du cobaye dans les vaisseaux sanguins.* Comunic. à la Soc. de Biol., 27 déc. 1903.

MULON P. *Note sur la constitution du corps cellulaire des cellules dites « Spongieuses » des capsules surrénales chez le cobaye et le chien;* in: C. R. Soc. Biol. Paris 1902, T. 54.

(75) ABELOUS J. et LANGLOIS P. *Note sur les fonctions des capsules surrénales chez la Grenouille;* in: C. R. Soc. Biol. T. 3, 1891.

(76) ALEXANDER C. *Untersuchungen über die Nebennieren und ihre Beziehungen zum Nervensystem;* in: Beitr. path. Anat. Ziegler Bd. 11, 1891.

(77) LUBARSCH O. *Beiträge zur Histologie der Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste;* in: Virch. Arch. Bd. 135, 1894.

ID. *Zur Entwicklungsgeschischte, Histologie und Physiologie der Nebenniere, Ergebnisse der specieile Pathologie, Morphologie und Physiologie des Menschen,* 1896.

(78) CREIGHTON C. *A theory of the homology of the suprarenal bodies, based on observations;* in: Journ. Anat. u. Phys., Vol. 13, 1878.

(79) STILLING H. *Zur Anatomie der Nebennieren* - 2 Mittheil.; in: Arch. Mikr. Anat. Bd. 52, p. 176-195, 1898.

(80) KATZENSTEIN. *Ueber einige experimentalen Beobachtungen an der Schilddrüse;* in: Deutsche Med. Woch., 1898.

(81) BIAGI N. *La tiroide nella nevrectomia del simpatico e dei laringei;* in: Policlinico, Sez. chir., fasc. 7, 1991.

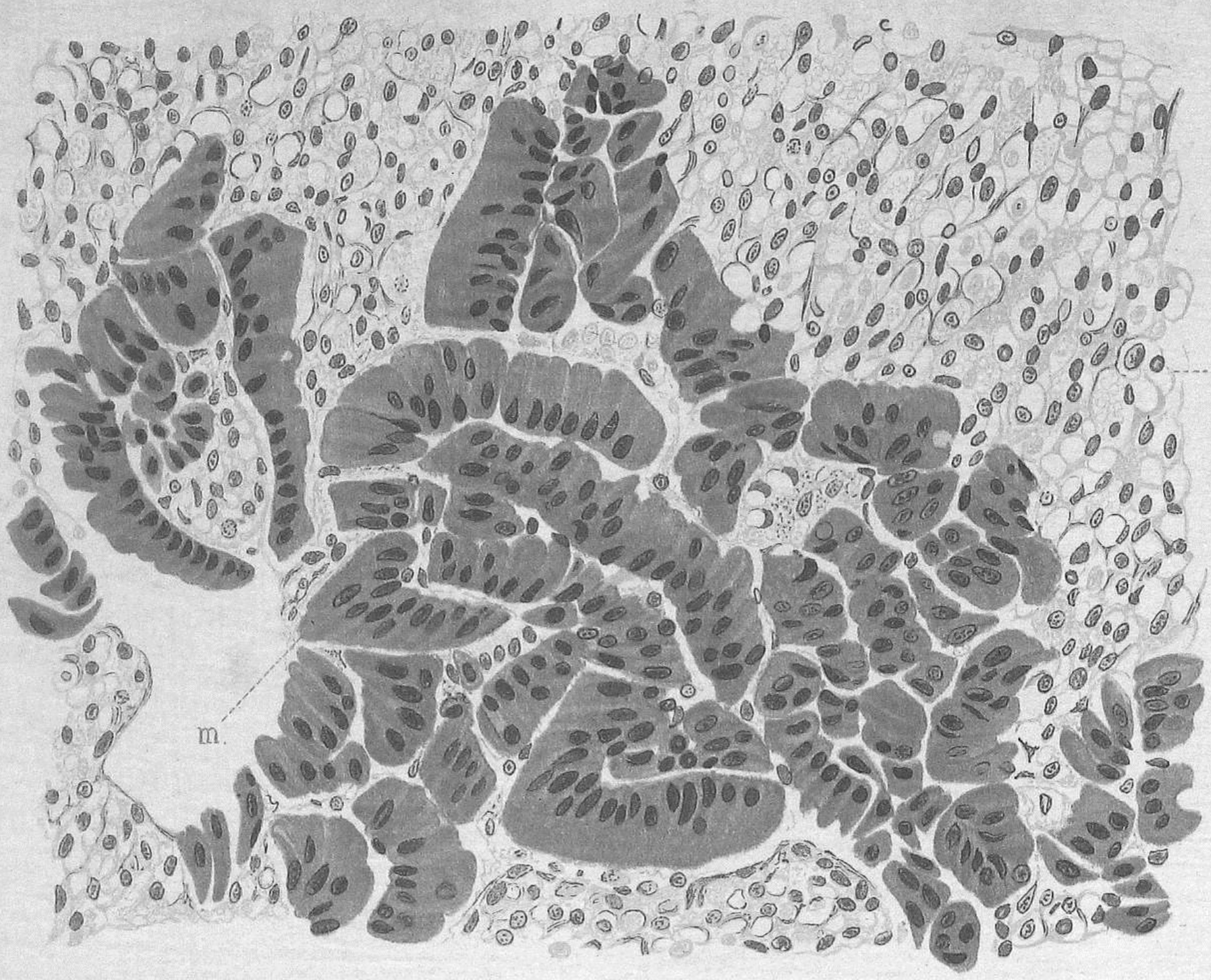
SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA 13.

Fig. 1. Sezione trasversa della capsula surrenale destra del coniglio *G*, operato di resezione dello splancnico sinistro e del ganglio celiaco superiore, 80 giorni dopo l'operazione: *m*, cellule midollari; *c*, cellule corticali. Fissazione in liquido di Altman (un'ora) e conservazione successiva in liquido di Müller per 7 giorni. Colorazione col carminio.

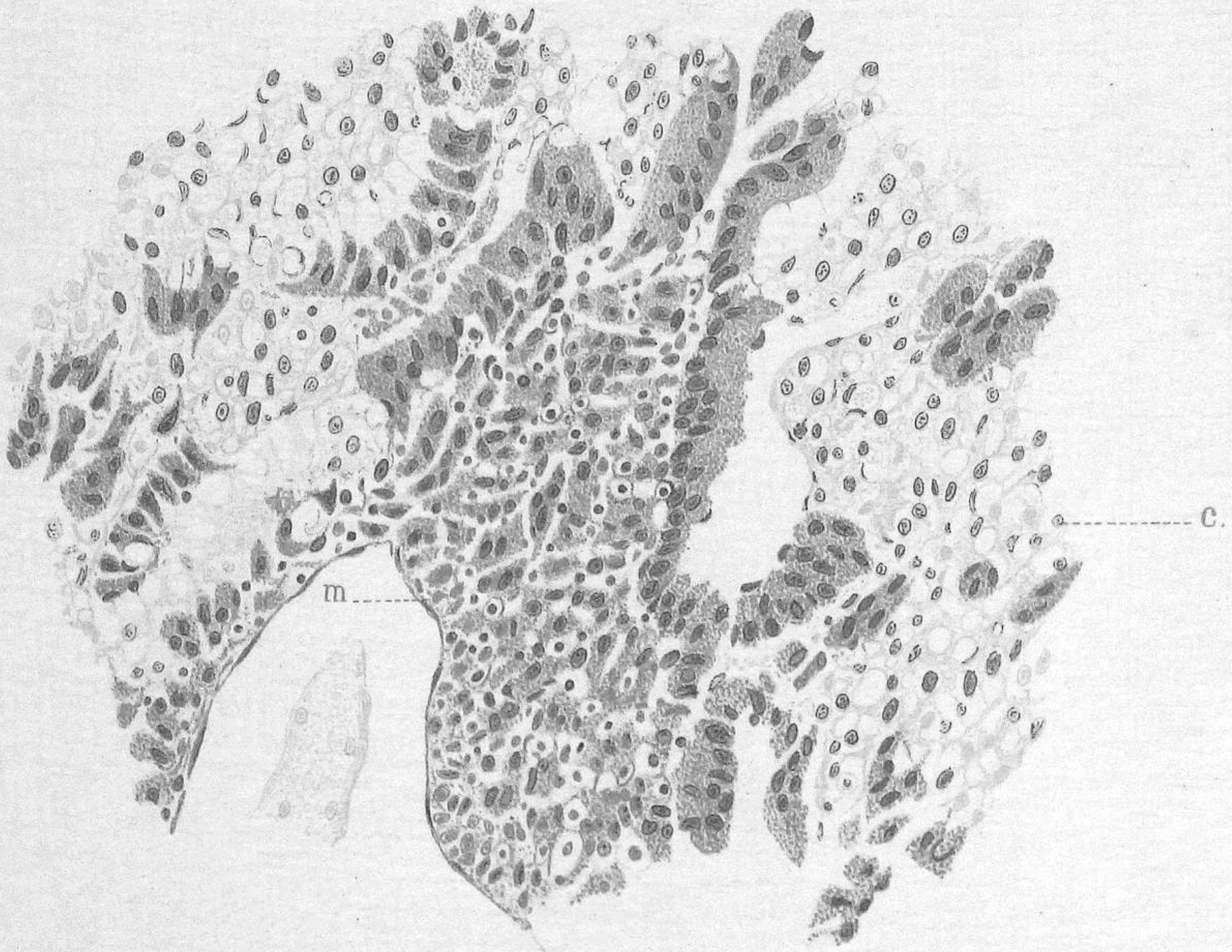
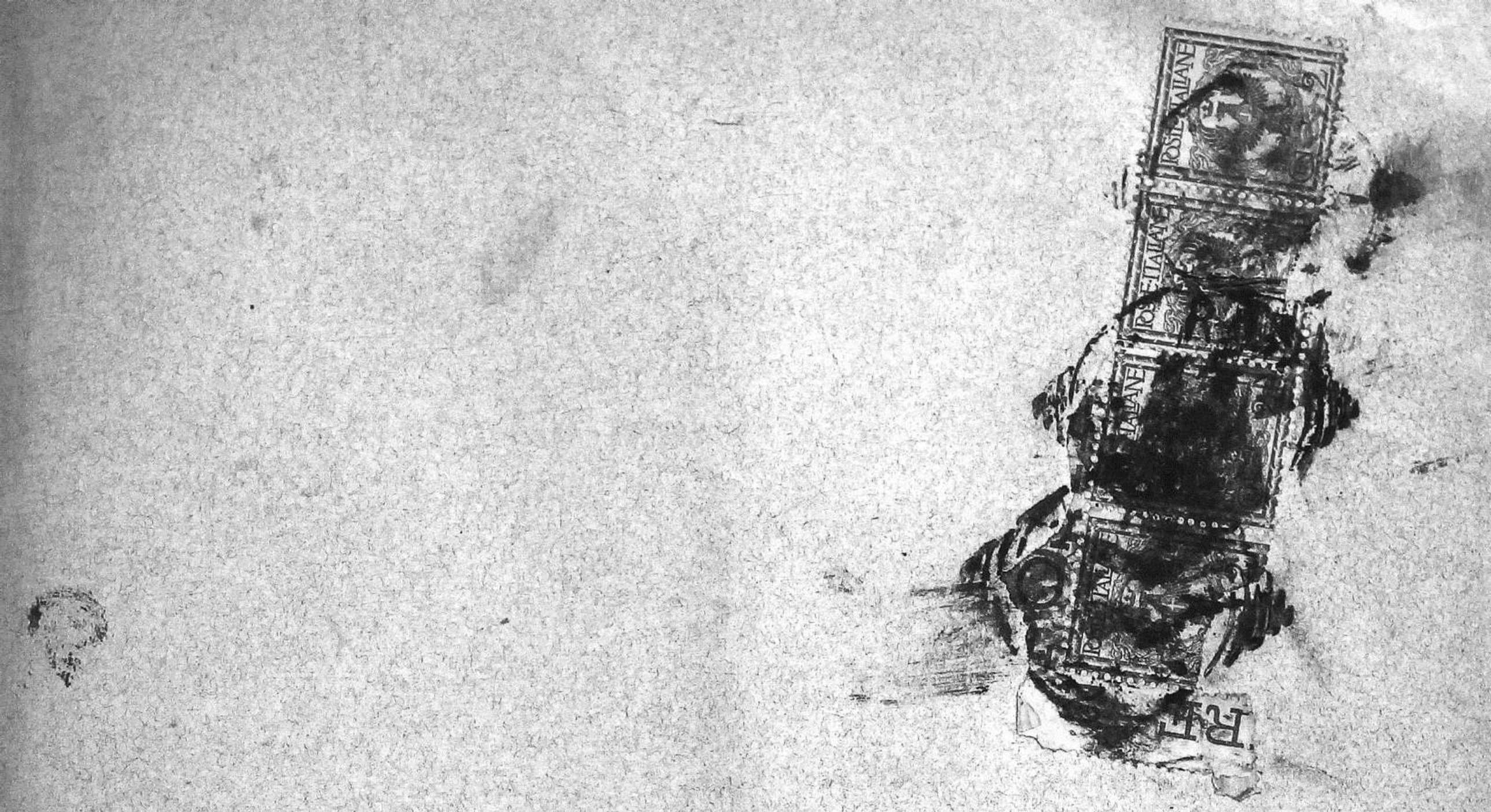
Fig. 2. Sezione trasversa, condotta quasi allo stesso livello della precedente, della capsula sinistra (corrispondente al lato dell'exeresi nervosa); la figura mostra le gravi alterazioni delle cellule midollari (*m*) mentre le corticali (*c*) non differiscono sensibilmente da quelle della capsula normale. Fissazione e colorazione, come per il preparato normale.

Ricerche fatte nel Laboratorio di Anatomia normale della R. Università di Roma ed in altri Laboratorî biologici, Vol. X, fasc. 2 — 1904.
Estratto

1.



2.



E. Battisti lit. Roma. Monti dis